Über die Möglichkeiten der Hitzesterilisation einiger im 3. Nachtrag zum DAB 6 aufgenommener Salben und Salbengrundstoffe

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Günter Pferdekämper

aus Weida

1965

Druck:

ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e.V.

DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE

1 Berlin 33, Garystr. 45

Über die Möglichkeiten der Hitzesterilisation einiger im 3. Nachtrag zum DAB 6 aufgenommener Salben und Salbengrundstoffe

ACAD.
LUGD. BAT.
BIBL.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Günter Pferdekämper

aus Weida

1. Referent: Prof. Dr. G. Henneberg
2. Referent: Prof. Dr. G. Schenck
3. Referent: Prof. Dr. R. Hänsel

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Dezember 1964

Tag der Promotion:

27. Feb. 1965

Die vorliegende Dissertation wurde unter der Leitung von

Herrn Professor Dr. Georg Henneberg

im Robert Koch-Institut Berlin in der Zeit vom Dezember 1960 bis Januar 1964 angefertigt.

Herrn Professor Dr. Georg Henneberg möchte ich an dieser Stelle meinen aufrichtigen Dank für das fördernde Interesse, das er meiner Arbeit entgegenbrachte, aussprechen.

Ebenso gilt mein verbindlicher Dank

Herrn Professor Dr. Karl Heicken

und

Herrn Dr. Günter Spicher

für ihre zahlreichen Anregungen und wertvollen Hinweise.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546513_0041

Über die Möglichkeiten der Hitzesterilisation einiger im 3. Nachtrag zum DAB 6 aufgenommener Salben und Salbengrundstoffe

Inhaltsverzeichnis

I) Einleitung (Problemstellung) 1

II) Definition und Einteilung der Salben und Salbengrundstoffe

A) Definition 1
B) Einteilungsschema 2

III) Auswahl von Salben und Salbengrundstoffen

Übersicht und Beschreibung (Herstellung, Zusammensetzung, Anwendung)

1. Oleum Arachidis hydrogenatum 3
2. Polyaethylenglykol-400-stearat..... 4
3. Polyaethylenglycol-Sorbitanum oleinicum ... 4
4. Oleylium oleinicum 5
5. Unguentum Polyaethylenglycoli 6
6. Unguentum emulsificans 6
7. Alcohol cetylstearylicus emulsificans 7
8. Alcohol cetylstearylicus 8
9. Unguentum Alcoholum Lanae 8
10. Alcoholes Lanae 10

IV) Notwendigkeit der Sterilisation

A) Möglichkeiten der Verunreinigung 10
B) Bakteriell verunreinigte Salben 11
C) Forderung einer Sterilität 12

V) Möglichkeiten der Sterilisation

A) Sterilisationsverfahren 13

1. allgemein 13
a) trockene Hitze 13
b) feuchte Hitze 15
c) ionisierende Strahlen 15
d) Zusatz chemischer Substanzen 16

2. speziell für einzelne Stoffe angegeben 17
a) trockene Hitze 17

Adeps Lanae anhydricus
Oleum Arachidis
Paraffinum solidum
Paraffinum liquidum
Vaselinum
Polyaethylenglycola

b) Autoklav 18

Adeps Lanae anhydricus
Paraffinum liquidum
Vaselinum
Polyaethylenglycola

B) Hitzeverträglichkeit 18

VI) Eigene Experimente über die Hitzesterilisation

A) Keimnachweis 19

1. Substanz in unmittelbarem Kontakt zum Nährboden 19
2. Auswaschen der Substanz mit Wasser 29
3. Lösen der Substanz in Petroläther 32
Zusammenfassung der Resultate 33

B) Test auf Keimhemmung 35

C) Sterilisation

1. Wassergehaltsbestimmung 37
2. Prüfung des Wärmeverlaufes mit Thermoelementen 40
3. Nachweis des Sterilisationseffektes 49
4. Sterilisationsvorgang 50

D) Untersuchung der sterilisierten
Salben und Salbengrundstoffe 58
1. Oleum Arachidis hydrogenatum 59
2. Polyaethylenglykol-400-stearat..... 60
3. Polyaethylenglycol-Sorbitanum oleinicum ... 62
4. Oleylium oleinicum 65
5. Unguentum Polyaethylenglycoli 67
6. Unguentum emulsificans 69
7. Alcohol cetylstearylicus emulsificans 70
8. Alcohol cetylstearylicus 71
9. Unguentum Alcoholum Lanae 72
10. Alcoholes Lanae 73

VII) Auswertung der Versuchsergebnisse 76

VIII) Zusammenfassung 78

Literaturverzeichnis

Lebenslauf

I. Einleitung

Mit Einführung des 3. Nachtrages zum DAB 6 wurde eine Anzahl Salben, Salbengrundlagen und Hilfsstoffe in das Deutsche Arzneibuch aufgenommen, die dem Rezeptar die Möglichkeit geben sollen, galenisch einwandfreie, haltbare Dermo-Pharmazeutika herzustellen. Daneben spielt die Art der Salbengrundlage in der Dermatotherapie eine entscheidende Rolle. Die nunmehr offizinellen, vielfach halb- und vollsynthetischen Produkte gestatten eine dem zu behandelnden Krankheitsprozeß und auf die Empfindlichkeit des Patienten angepaßte Applikation. Aufgrund der Mannigfaltigkeit ihrer Anwendung ist die Notwendigkeit der Herstellung keimfreier Präparate gegeben. Da beim Studium des zugänglichen Literaturgutes keine direkten Angaben über die Sterilisierbarkeit der später aufgeführten zehn Substanzen gefunden werden konnten, werden in der vorliegenden Arbeit die Möglichkeiten der Hitzesterilisation dieser Salben und Salbengrundstoffe festgestellt.

II. Definition und Einteilung der Salben und Salbengrundstoffe

A) Definition

Unter Salbengrundlagen versteht man im allgemeinen weiche, streichfähige, physiologisch und chemisch indifferente Produkte. Nach der bis zum Erscheinen des 3. Nachtrages zum DAB 6 gültigen Formulierung wurden Salben als "Arzneimittel zum äußeren Gebrauche" angesehen, "deren Grundmasse in der Regel aus Fett, Öl, Wollfett, Vaselin, Zeresin, Glyzerin, Wachs, Harz, Pflastern und ähnlichen Stoffen oder aus deren Mischungen besteht. Sie sind bei Zimmertemperatur von meist butterähnlicher Konsistenz und schmelzen, mit Ausnahme der Glyzerinsalbe, beim Erwärmen" (1). Der Unterschied zwischen der neuen Definition des 3. Nachtrages, in welchem Salben als "streichfähige Arzneizubereitungen zur örtlichen Anwendung durch Auftragen oder Einreiben" (2) bezeichnet werden und der bisherigen Formulierung des DAB 6 liegt vor allem darin, daß der 3. Nachtrag die Grundmasse nicht festgelegt und somit einer Weiterentwicklung Rechnung getragen hat. Nach neueren

Gesichtspunkten stellen die derzeitig gebräuchlichen Salbengrundlagen plastische Gele dar. Sie bestehen aus einem gerüstbildenden festen Stoff, dessen längliche oder stark verzweigte Teilchen durch Nebenvalenzen untereinander verkettet sind und einer zum größten Teil rein mechanisch zwischen diesen Gerüstelementen eingeschlossenen Flüssigkeit. Münzel bezeichnet die Salben daher als plastische Gele zur kutanen Applikation (3, 4).

Plastische Gele gehören strukturmechanisch betrachtet zu den strukturviskosen oder quasiviskosen Stoffen, da sich ihre Viskosität mit der Schubspannung verändert. Demnach erfolgen die Angaben ihrer Viskositätswerte als "Quasiviskositätswerte". Die Einheit der dynamischen Viskosität ist das Poise (P), der hundertste Teil das Centipoise (cP). Als Salbenkonsistenz können nach Gstirner (4) Quasiviskositätswerte zwischen 1.10^6 und 10.10^6 cP angesehen werden.

B) Einteilungsschema

Nach Neuwald (5) lassen sich die Salbengrundlagen des 3. Nachtrages zum DAB 6 in vier verschiedene Typen klassifizieren:

1. Hydrophobe fettartige Salbengrundlagen:

Paraffinum durum
Paraffinum subliquidum
Paraffinum perliquidum
Vaselinum album
Vaselinum flavum
Oleum Arachidis hydrogenatum
Oleylium oleinicum
Alcohol cetylstearylicus

2. Hydrophile fettartige Salbengrundlagen:

Unguentum Alcoholum Lanae
Unguentum emulsificans

3. Emulsionssalbengrundlagen:

Unguentum Alcoholum Lanae aquosum
Unguentum emulsificans aquosum

4. Wasserlösliche Salbengrundlagen:

Unguentum Polyaethylenglycoli

III. Auswahl von Salben und Salbengrundstoffen

Übersicht und Beschreibung

1.) Oleum Arachidis hydrogenatum

Das durch Extraktion oder Pressung der enthülsten Samen von Arachis hypogaea L. (Papilionaceae) gewonnene Erdnußöl setzt sich zusammen aus den Glyzeriden der Ölsäure (50 - 80%), der Linol- (7 - 25%), Palmitin- (4 - 8,5%), Stearin- (3 - 6%), Arachin- (2 - 5%), Lignocerinsäure (2 - 3%) und denen einiger anderer Säuren. (6) Durch partielle Hydrierung dieses flüssigen Arachisöles, die in Gegenwart eines Katalysators bei 180 bis 200 °C und einem Druck von 50 atü (3), bzw. 3 at. (2), verläuft, wird ungefähr der vierte Teil der Doppelbindungen, die in den Ölsäure oder Linolsäure enthaltenden Glyzeriden vorhanden sind, abgesättigt. (7) Weiterhin finden dabei sterische Umlagerungen statt, zum Beispiel die Bildung der festen Elaidinsäure (trans-Form) aus der flüssigen Ölsäure (cis-Form) und es entstehen geringe Mengen von Monoglyzerinfettsäuren, wodurch das Fett seine emulgierenden Eigenschaften erhält. (3)

Als Lipogel besteht Oleum Arachidis hydrogenatum, wie auch andere Fette, aus flüssigen und festen Triglyzeriden höherer Fettsäuren. Die festen bilden sich zu einem Netze verflechtende Kristallaggregate und halten die flüssigen Triglyzeride fest. (4) Die Quasiviskositätswerte unbearbeiteter Firmenpräparate gibt Gstirner mit $9{,}0.10^6$ cP an (4). F. Schaaf und F. Gross (3) erhielten bei dem zur Bestimmung der physiologischen Indifferenz von Oleum Arachidis hydrogenatum durchgeführten Akanthosetest einen "deutlichen, wenn auch noch mäßigen" Akanthosefaktor, der, wie aus ihren Angaben zu ersehen war, zwischen 2 und 4 lag.

Oleum Arachidis hydrogenatum dient zur Anfertigung wasserfreier und wasserhaltiger Fettsalben, vor allem an Stelle des leicht ranzig werdenden Schweineschmalzes. (2) Da es leicht in die Haut eindringt und eine genügende Freigabe der Arzneistoffe in der Tiefe gewährleistet, eignet es sich besonders gut als Grundlage für Penetrationssalben (3, 5) und findet als Vehikel für fettlösliche Medikamente, Jod und Derivate, Schwefel und Salicylsäure Verwendung, sofern eine Resorption dieser Stoffe erwünscht ist (5). Der Dermatologe wird es bevorzugt bei dem extrem sebostatischen Typ anwenden (8).

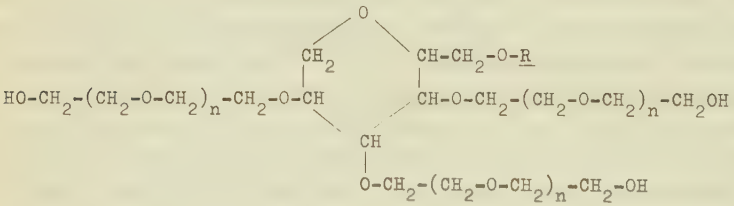
2.) Polyaethylenglykol-400-stearat

ist der Monoester des Polyaethylenglykol-400 mit Stearinsäure, der durch "Polyoxyaethylierung" von Stearinsäure mit Aethylenoxyd dargestellt wird. Das Produkt entspricht der allgemeinen Formel:

$C_{17}H_{35}COO-(H_2C-O-CH_2)_n \cdot H$, worin "n" durchschnittlich 9 beträgt. Das mittlere Molekulargewicht des Esters wird mit 680 angegeben (2). Durch die lipophile Kohlenwasserstoffkette und die hydrophile Polyaethylenglycol-Komponente besitzt die Substanz wertvolle Emulgatoreigenschaften (7). Daher kann sie anstelle der elektrolytempfindlichen emulgierenden Salbe als nicht ionenaktive Emulsionsgrundlage (5) für Öl-in-Wasser-Emulsionen Anwendung finden. Sie dient zur Herstellung hydrophiler Salben und ist mit vielen hydrophoben Substanzen mischbar (2).

3.) Polyaethylenglycol-Sorbitanum oleinicum

besteht aus Sorbitanhydriden, die mit Polyaethylenglykolen veraethert und mit einem Mol Ölsäure verestert sind (2). Es hat folgende Formel (9): - Schema -



R = Ölsäurerest.

Neben dem heterocyclischen 6-Ring kann bei der Wasserabspaltung aus dem Sorbit ein 5-Ring entstehen, aus dem sich durch erneute Wasserabspaltung Sorbide bilden können. So ist das Nachtragspräparat ein Gemisch verschiedener Verbindungen. Bei der Darstellung werden 1 Mol Sorbitanhydrid mittleren Molekulargewichtes mit 1 Mol Ölsäure verestert und das Produkt mit 20 Mol Aethylenoxyd behandelt. Mit Polyaethylenglykol-Sorbitanoleat können Schwierigkeiten, die bei der Verarbeitung von Teerpräparaten, Gerbsäure, Perubalsam u.a. zu Salben und Emulsionen auftreten, vermieden werden (2).

Aufgrund der Elektrolytunempfindlichkeit wird es als Emulgator für Salben mit kationischen Arzneistoffen, zum Beispiel Rivanol, Trypaflavin, Lokalanaesthetica und Alkaloide, statt der hierfür ungeeigneten Fettalkoholsulfate verwendet (3). Durch einen Zusatz dieses Emulgators zu entsprechenden Nährböden gelingt es bei bakteriologischen Untersuchungen, die Hemmwirkung von chlorierten Phenolen und teilweise auch von quartären Ammoniumsalzen auszuschalten (10).

4.) Oleylium oleinicum

besteht zum größten Teil aus Ölsäureoleylester. Formel:

$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7CO\text{-}O\text{-}CH_2(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7CH_3$.

Daneben befinden sich noch kleine Mengen anderer gesättigter und ungesättigter Ölsäure-Fettalkohol-Ester. Seine Herstellung erfolgt durch Veresterung von Ölsäure mit dem aus Naturprodukten durch Spaltung oder Reduktion gewonnenen Gemisch natürlicher, ungesättigter Fettalkohole, vorwiegend Oleylalkohol (2). Hauptsächlich dürfte als Rohstoff das Spermöl des Spermwals in Frage kommen. Aus dem flüssigen Anteil dieses Öles erhält man nach alkalischer Spaltung die Ocenole, also vorwiegend ungesättigte Fettalkohole, aus denen nach fraktionierter Destillation und weiterer Behandlung Oleylalkohol gewonnen werden kann.

Ölsäureoleylester wird kaum ranzig und steht den tierischen Fetten sehr nahe. Er ist reizlos und wird, da er durch sein Vermögen schnell in die Haut einzudringen, eine gute Tiefenwirkung hat (11), oftmals anstelle von fetten Ölen oder bei Patienten, die gegenüber Kohlenwasserstoffen empfindlich sind, statt Paraffinöl als Gleitschiene für fettlösliche und mit Fetten mischbare Medikamente benutzt (8). Für viele Medikamente ist er ein gutes Lösungsmittel, so u.a. für Jod, aetherische Öle, Holzkohlenteer, Resorcin (5%), Cignolin (1%) und Mitigal (11). Weiterhin dient er als auffettende Komponente in Öl-in-Wasser-Emulsionen (8).

5.) Unguentum Polyaethylenglycoli

wird aus gleichen Teilen Polyaethylenglykol 300 und 1500 hergestellt. Diese werden unter Erwärmen auf dem Wasserbade gemischt und bis zum Erkalten gerührt. Die Bestandteile dürfen bis zu zehn Prozent gegeneinander ausgetauscht werden (2). Polyaethylenglykole sind Kondensationspolymere des Aethylenoxyds mit Wasser. Sie haben folgende Formel:

$HOH_2C-(H_2C-O-CH_2)_n-CH_2OH$, wobei "n" zwischen 3 und 200 variieren kann. Die der Bezeichnung Polyaethylenglykol angefügte Zahl gibt annähernd das mittlere Molekulargewicht des Präparates an (2, 3). Die Quasiviskosität der Salbe beträgt 5.10^6 cP. Sie erhöht sich geringfügig durch mechanische Einwirkungen (geringe Rheopexie) (4).

Die wasserlösliche, gegen Elektrolyte unempfindliche und physiologisch weitgehend indifferente (3) Polyaethylenglykolsalbe wurde anstelle der dermatologisch und galenisch wenig befriedigenden Glyzerinsalbe in die Praxis eingeführt (5). Die Salbe haftet gut auf feuchten Wunden, breitet sich gleichmäßig aus und nimmt infolge ihres hydrophilen Charakters auch Wundsekrete auf. Sie ist schwach hygroskopisch und wirkt dadurch austrocknend und adstringierend (3). Eine Domäne dieses Salbentyps dürften demnach nässende, entzündliche, schmierige und eitrig belegte, ulzerierte und nekrotisierte Wunden, eine weitere die Hautmykosen sein (12). Ihre Abwaschbarkeit macht sie als Kopfsalbe gut anwendbar. Polyaethylenglykolsalbe wird von der fetten Haut des Seborrhoikers gut vertragen. (13). Mit einigen Medikamenten sind Unverträglichkeiten beobachtet worden. Dagegen sollen Antibiotica, mit Ausnahme von Penicillin und Bacitracin, sowie Antihistaminica und Cortisonderivate nicht verändert werden (8). Unguentum Polyaethylenglycoli stellt keinen Nährboden für Bakterien dar (12).

6.) Unguentum emulsificans

besteht aus
30 Prozent Alcohol cetylstearylicus emulsific.,
35 Prozent Paraffinum subliquidum und
35 Prozent Vaselinum album.

Diese Bestandteile werden auf dem Wasserbade geschmolzen und bis zum

Erkalten gerührt. Dickflüssiges Paraffin und weißes Vaselin dürfen nach Bedarf bis zu 10 Prozent gegeneinander ausgetauscht werden (2). Das aus der Schmelze erstarrte Produkt zeigt eine Quasiviskosität von $5{,}7 \cdot 10^6$ cP, die nach mechanischer Behandlung auf $1{,}6 \cdot 10^6$ cP abfällt und nach sechs Monaten auf $3{,}7 \cdot 10^6$ cP ansteigt (4).

Außer einer größeren Haftfestigkeit auf Haut und Schleimhäuten haben Salben dieses Typs den Vorteil, im Vergleich zu emulgatorfreien Grundmassen, tiefer in die Haut einzudringen, wodurch die meisten Arzneistoffe besser absorbiert werden (5). Die emulgierende Salbe dient vorwiegend zur Herstellung von Öl-in-Wasser-Emulsionen, wofür im Literaturgut einige Rezepturbeispiele beschrieben sind, so für Kühlende Borsalbe, Sulfonamid- und Penicillinsalben, Abwaschbare Schwefelsalbe, Ungt. acid. salicylic., Ungt. Carbonis detergens. Öl-in-Wasser-Emulsionen dieser Art sind auch als Augensalben indiziert (2).

In den 3. Nachtrag wurde die wasserhaltige emulgierende Salbe, Unguentum emulsificans aquosum, aufgenommen, die aus 300 Teilen Emulgierender Salbe, 699 Teilen destilliertem Wasser, 0,6 Teilen p-Oxybenzoesäuremethylester und 0,4 Teilen p-Oxybenzoesäurepropylester besteht (2). Diese besonders reizlosen, hautverträglichen (8) Salben sind abwaschbar, eignen sich demnach zur Anwendung auf behaarten Stellen (13) und finden zur Behandlung großer Flächen Anwendung, da sie die Poren nicht verstopfen und somit die Hautatmung nicht behindern (3). Bei der Behandlung von Dermatosen sind derartige Emulsionen vor allem bei seborrhoischer Haut angezeigt (13) und werden aufgrund ihrer kühlenden Wirkung in der ersten Phase der Behandlung einer akuten Dermatitis empfohlen (14). Kombinationen mit Salicylsäure, Resorcin, Schwefel, Ichthyol (13), Liquor Carbonis detergens und Borsäure (14) bewähren sich gut. Ein großer Vorteil der O/W-Salben ist deren ausgezeichnete Wirkstoffabgabe (13).

7.) Alcohol cetylstearylicus emulsificans

ist ein kolloiddisperses Gemisch von 90 Teilen Alcohol cetylstearylicus und 10 Teilen Natrium cetylstearylosulfuricum. Zu seiner Herstellung werden in den auf einem Wasserbade geschmolzenen Cetylstearylalkohol cetylstearylschwefelsaures Natrium und 5 Prozent zum Sieden erhitztes Wasser nacheinander unter gutem Mischen eingetragen, die Schmelze bis zum Verdampfen des Wassers gerührt und abgekühlt (2).

Das Präparat stellt einen Komplexemulgator dar, der aus zwei gegensinnigen amphiphilen Emulgatoren besteht, einer lipophilen Komponente, dem Alcohol cetylstearylicus, und einer hydrophilen Komponente, dem Natriumcetylstearylsulfat. Letzteres ist ein Gemisch etwa gleicher Teile Natrium cetylsulfat - CH_3-$(CH_2)_{14}$-CH_2-O-SO_3Na - und Natriumstearylsulfat - $CH_3(CH_2)_{16}CH_2$-O-SO_3Na. Es handelt sich also um Schwefelsäure, die einerseits mit den betreffenden Alkoholen verestert und andererseits zum Natriumsalz neutralisiert worden ist (7, 9).

Mit diesem Emulgator lassen sich Fett-in-Wasser-Emulsionssalben mit dem hohen Wassergehalt von 70 Prozent herstellen, wie zum Beispiel die wasserhaltige emulgierende Salbe des 3. Nachtrages zum DAB 6.

8.) Alcohol cetylstearylicus

setzt sich aus etwa gleichen Teilen der höheren gesättigten Fettalkohole, Cetylalkohol: $CH_3(CH_2)_{14}CH_2OH$ und

Stearylalkohol: $CH_3(CH_2)_{16}CH_2OH$

zusammen. Diese werden aus Naturprodukten durch Spaltung oder durch Reduktion von Fettsäuren und anschließender Härtung gewonnen (2). Die Ausgangsstoffe bilden Kokosöle, Walöle und zum Teil auch tierische Fette.

Alcohol cetylstearylicus zeigt starke hydrophobe Eigenschaften und ist daher, allein verwendet, ein schlechter Emulgator (15). Er wurde als konsistenzgebender Bestandteil des emulgierenden Cetylstearylalkohols in den 3. Nachtrag zum DAB 6 aufgenommen und findet auch als Zusatz von Salbengrundlagen vom Typ einer Wasser-in-Öl-Emulsion Verwendung (2). Nach den Monographie-Entwürfen für ein DAB 7 soll er zu 0,5 Prozent in der Wollwachsalkoholsalbe enthalten sein (16).

9.) Unguentum Alcoholum Lanae

wird nach den Vorschriften des 3. Nachtrages zum DAB 6 aus

6 Teilen Wollwachsalkoholen,
10 Teilen gelbem Vaselin,
24 Teilen Hartparaffin und
60 Teilen dickflüssigem Paraffin

hergestellt.

Die Bestandteile werden auf dem Wasserbade geschmolzen und bis zum Erkalten gerührt. Falls nach der angegebenen Vorschrift keine gut streichbare Salbe erhalten wird, dürfen gelbes Vaselin, Hartparaffin und dickflüssiges Paraffin nach Bedarf gegeneinander ausgetauscht werden (2). Das hier untersuchte Unguentum Alcoholum Lanae bestand aus

6 Teilen Wollwachsalkoholen,
10 Teilen gelbem Vaselin,
26 Teilen Hartparaffin und
58 Teilen dickflüssigem Paraffin.

Die Toleranz in der Zusammensetzung resultiert vorwiegend aus den unterschiedlichen Eigenschaften des Hartparaffins. Besteht dieses aus grobkristallinen, vielen n-Paraffinen und terminal verzweigten Isoparaffinen, so kann sich kein starkes Gelgerüst für die 60 Teile flüssiges Paraffin bilden, das sich daher allmählich ausscheidet (9), wodurch die Homogenität der Salbe verlorengeht. Zur Überwindung dieses Nachteiles wird eine Erhöhung des Vaseline-Anteiles (3) oder die Verwendung von Hartparaffin DAB 6 (= Zeresin) (9), bzw. Bienenwachs (17) anstelle von Paraffinum durum vorgeschlagen. Nach den Monographie-Entwürfen für ein DAB 7 erfolgt die Herstellung von Wollwachsalkoholsalbe aus 6 Teilen Wollwachsalkoholen, 0,5 Teilen Cetylstearylalkohol und 93,5 Teilen weißem Vaselin (16). Das aus der Schmelze erstarrte Präparat des 3. Nachtrages hat eine Quasiviskosität von $1{,}2 \cdot 10^6$ cP (4).

Aufgrund der im 3. Nachtrag zum DAB 6 gegebenen Richtlinien nimmt Ungt. Alcohol. Lanae den bisher für Ungt. molle vorgesehenen Platz einer "Universalsalbengrundlage" ein, wodurch ihre Verwendungsmöglichkeiten ausgesprochen vielseitig sind. Einige Rezepturbeispiele zur Herstellung von Augensalben und dermatologischen Salben mit Wollwachsalkoholsalbe als Grundmasse sind im Kommentar zum 3. Nachtrag aufgeführt (2). Dank ihrer emulgierenden Eigenschaften besitzt sie auf feuchten Schleimhäuten eine gute Haftfestigkeit, weswegen sie für Schleimhautsalben für Lippen, Augen, Nase, Ohren, After und Scheide besonders geeignet ist (8). Beim Verarbeiten mit der gleichen Menge Wasser entsteht als Emulsions-Lipogel (18) die ebenfalls in den 3. Nachtrag zum DAB 6 aufgenommene wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe, Ungt. Alcoholum Lanae aquosum.

Dieser Emulsionstyp ist indiziert, wenn eine langsame, aber protahierte Wirkung des jeweiligen Medikamentes erwünscht ist (5). Er wird vor allem dann angewendet, wenn es weniger auf einen Kühleffekt als auf einen Schutz der erkrankten Haut vor Austrocknung ankommt, so in der Ekzemtherapie im akutnässenden Stadium (13). Nach Merz (8) ist bei einem zum sebostatischen Typ neigenden Patienten Ungt. Alcohol. Lan. aquosum, bei dem extremen Typ des Sebostatikers Ungt. Alcohol. Lanae als Salbengrundlage angezeigt.

10.) Alcoholes Lanae

enthalten vor allem cyclische Sterinalkohole:
etwa 30 Prozent Cholesterin, 25 Prozent Lanosterin, 5 Prozent Agnosterin (3) und Dihydrocholesterin. Daneben befinden sich in ihnen normale bzw. verzweigtkettige aliphatische Alkohole mit einer Kettenlänge ab C_{18}. Diese Alkohole werden aus Wollwachs (Adeps Lanae) durch dessen Verseifung mit Alkali und anschließender Abtrennung und Reinigung des alkali-unlöslichen Anteils gewonnen (2). Adeps Lanae erhält man durch Aufarbeitung des bei der Reinigung von Schafwolle anfallenden Wollschweißes (19). Das Emulgiervermögen dieses Präparates wird durch die mit Digitonin fällbaren und glykosidbildenden Sterinalkohole, sofern diese im Emulsionsträger löslich sind, hervorgerufen (3).

Wollwachsalkohole finden vor allem als Emulgator für Salben vom Typ einer Wasser-in-Öl-Emulsion Verwendung (2). Gegenüber Adeps Lanae anhydricus (DAB 6) haben sie die Vorzüge einer gleichmäßigen Zusammensetzung, einer praktischen Indifferenz in dermatologischer Hinsicht (5) und einer durch das Fehlen der Fettsäurekomponente bedingten besseren Haltbarkeit.

IV) Notwendigkeit der Sterilisation

A) Möglichkeiten einer Verunreinigung

Die Befragung verschiedener Herstellerfirmen über Möglichkeiten einer bakteriellen Verunreinigung der einzelnen Produkte hatte ergeben, daß das Vorhandensein von Mikroorganismen durch den Verarbeitungsprozeß mit den dabei auftretenden hohen Temperaturen als praktisch ausgeschlossen gilt. Aufgrund der Angaben über die beim

Versand an den pharmazeutischen Großhandel üblichen Mengen und über die Art der Verpackung einiger Salbengrundlagen muß jedoch mit dem Eindringen von Keimen gerechnet werden. Als weitere Infektionsquellen dürften die bei der Belieferung von Apotheken in den Großhandlungen notwendigen Manipulationen, sowie die Aufbewahrung der Substanzen in den Apotheken selbst und schließlich deren Verarbeitung in der Apothekenrezeptur anzusehen sein. So ist es denkbar, daß ubiquitär verbreitete Sporen von Gasbrand-und Sporen von Tetanusbazillen mit Straßenstaub in Apotheken verschleppt werden können (20). Auch Erdsporen von apathogenen Keimen, die u. a. in Arzneimitteln gefunden werden (20), sind als "Leitbakterien" anzusehen, da mit dem Vorhandensein spezifisch pathogener Keime zu rechnen ist, solange sie angetroffen werden (10).

B) Bakteriell verunreinigte Salben

Wenn auch ein Wachstum von Bakterien in wasserfreien Ölen nicht möglich sein soll (21, 22), diese Substanzen demnach schlechte Nährböden darstellen (23), sind von verschiedenen Seiten bakteriell verunreinigte Salben gefunden worden. Eine bakteriologische Prüfung von Salbengrundlagen durch Görtzen (22) ergab, dass gelbes Vaselin aerobe, Lanolin, Eucerin und ein Gemisch aus drei Teilen gelbem Vaselin und einem Teil Lebertran aerobe und anaerobe Keime enthielten. Schmidt (20) beschreibt bakteriell verunreinigte Sulfonamid-, Penicillin-, Atropin- und Eserinsalben. Die Infektion sei allerdings oftmals während des Verbrauches eingetreten. Von 26 in einer Augenklinik untersuchten, in Kruken befindlicher Salben, erwiesen sich 13 als infiziert. Meistens waren Rand und Innenseiten der Kruken bakteriell verunreinigt (20). Vander Wyk und Granston (24) untersuchten 83 in ungeöffneten Tuben befindliche Augensalben, von denen 71 unsteril waren. Von 28 getesteten Antibioticasalben waren lediglich 11 und von 9 Sulfonamidsalben nur eine steril. Aus sämtlichen von ihnen weiterhin untersuchten Salben, 21 mit Quecksilberverbindungen, 4 mit Cortison und Hydrocortison, 6 mit Borsaure und 15 mit gemischten Wirkstoffen, konnte das Vorhandensein von Keimen nachgewiesen werden. Nach Theodore und Feinstein (25) sind die meisten Pyocyaneus-Hornhautinfektionen auf verunreinigte Augensalben und -tropfen zurückzuführen.

C) Forderung einer Sterilität

Die Forderung, dass die Salbensubstanzen gegebenenfalls steril sein müssen, ergibt sich demnach aus den beschriebenen Verunreinigungen und den unter "III" aufgezeichneten Anwendungsmöglichkeiten der Salben und Salbengrundstoffe, wobei die Anwendung in der Augenheilkunde im Vordergrund steht. So darf die von Neuwald (26) für Augentropfen getroffene Feststellung, dass eine unbedingte Notwendigkeit der Sterilität vorliegt, wenn die natürlichen Abwehrkräfte am Auge vermindert oder infolge von Verletzungen besonders günstige Bedingungen für eine Infektion gegeben sind, wohl auch auf Augensalben bezogen werden, zumal nach Steiger (27) prinzipiell jede Substanz als infiziert zu betrachten ist. Nach Soos (28) muß die Beschaffenheit einer für ein traumatisch oder chirurgisch verletztes Auge bestimmten Augenarznei der eines Injektionspräparates gleichkommen. Die Herstellung von Augensalben hat daher unter aseptischen Bedingungen zu erfolgen, was die Verwendung steriler Salbengrundlagen voraussetzt. Darüber hinaus muß bei Anwesenheit von Keimen, besonders in wasserhaltigen Salben, mit einer Wertminderung des eingearbeiteten Wirkstoffes gerechnet werden.

V) Möglichkeiten der Sterilisation

A) Sterilisationsverfahren

1.) allgemein

Die von verschiedenen Pharmakopöen vorgeschriebenen oder von einigen Autoren empfohlenen Möglichkeiten einer Hitzesterilisation von Fetten, Ölen und Salbengrundlagen sind in folgender Übersicht zusammengefaßt.

a) trockene Hitze:

Pharmakopöe/Autor	Sterilisationsverfahren	Sterilisationsgut	Bemerkungen
DDR Add. 1954 Seite 8 (29)	200°C 10 Min. 180°C 20 Min.	Fette, Öle	
Ph. Japonic. VI Seite 796 (30)	170 - 180°C länger als 1 h	Fette, fette Öle	In verschlossenen Petrischalen in einer Schicht, die nicht höher als 1 cm ist.
Svec. 1946 Seite 692 u. 683 (31)	170 - 180°C 1 h 140 - 150°C 3 h	Öle	
UdSSR 1961 Seite 830 (32)	160 - 170°C 1 h	Öle	
Seite 584	150°C 1 h	Salbengrundlage für Augensalben: Adeps Lan. log Vaselin. ophthal. 90 g	Zuvor im geschmolzenen Zustand filtrieren.
Norv. 1939 Seite 16 u. 15 (33)	160°C 2 h	Salben, Suspensionen	Anschließend aseptisch homogenisieren.
Helv. Add. 1955 Seite 132 u. 129 (34)	160°C 1 1/2 h	Suspensionen, Suspensionssalben und Pasten.	Anschließend aseptisch homogenisieren.
Ph. Austr. IX Seite 12 (35)	160°C 2 h 140°C 2 h	Suspensionen, Suspensionssalben und Pasten	Anschließend aseptisch homogenisieren.

DAB 6, 3. Nachtrag 1959, Seite 16 (2)	160°C	Fette, Öle, Paraffine, wasserfreie thermostabile Salbengrundlagen.	Nach Steiger (27) ist eine Substanz thermolabil, die durch Erhitzen im Autoklaven auf 120°C mehr als 5% ihres Gehaltes verliert.
Brit. 1958 Seite 270 (36)	150°C 1 h	Salbengrundlage für Augensalben: Paraff.liqu. 10 g Adeps Lanae 10 g Vaselin.flav. 80 g	Zuvor im geschmolzenen Zustand durch ein grobes Filter filtrieren.
Hispan. 1954 Seite 1023 (37)	140 - 150°C 30 Min.	Fette	
Rodenbeck (38)	140°C 6 h 160°C 160 Min. 170°C 70 Min. 180°C 20 Min.	Mit Erdsporen versehene fette Öle.	
Hurni (38)	140°C 4 h 145°C 3 h 150°C 2 h	Mit hochresistenten Sporen (Bac. anthracoid., Bac. subtilis) versehene fette Öle.	
Kessler (38)	160°C 90 Min.	Mit Erdsporen versehene Öle.	
Konrich (39)	180°C 20 Min. 200°C 5 Min.	Mit Sporenerde versehenes Öl, Fett, Paraffin.	
Verschiedene Autoren (38)	150°C 1 h	Mit Erdsporen versehene Öle.	

b) feuchte Hitze:

Pharmakopöe/Autor	Sterilisationsverfahren	Sterilisationsgut	Bemerkungen
UdSSR 1961 Seite 830 (32)	Autoklavieren: 120°C 2 Stunden	Öle	
Norv. 1939 Seite 16 u. 14 (33)	Erhitzen im strömenden Wasserdampf: 100°C 1 Stunde	Salben und Suspensionen	Anschließend aseptisch homogenisieren
Helv. Add. 1955 Seite 132 u. 129 (34)	Erhitzen im strömenden Wasserdampf: 100°C 30 Minuten oder autoklavieren 110-120°C 15 - 20 Minuten.	Wasserhaltige Salben (Schleim- oder Emulsionssalben vom Typ O/W oder W/O)	Anschließend aseptisch homogenisieren
Ph. Austr. IX Seite 12 u. 11 (35)	Erhitzen im strömenden Wasserdampf: 100°C 30 Minuten oder autoklavieren 110°C 30 Minuten	Wasserhaltige Salben (Schleim- oder Emulsionssalben vom Typ O/W oder W/O)	Anschließend aseptisch homogenisieren
Seite 12 u. 11	Autoklavieren: 140°C 20 Minuten	Suspensionen, Suspensionssalben und Pasten	Anschließend aseptisch homogenisieren
Konrich (39)	Autoklavieren: 120°C 30 Minuten 130°C 10 Minuten	Fette, Öle	Zuvor mit 0,1 Prozent Wasser versehen.

c) ionisierende Strahlen:

Die Verwendung ionisierender Stranlen zur Sterilisation scheint gerade bei Salben einige Vorzüge gegenüber einer Hitzesterilisation zu haben, da die Erwarmung der Substanz gering bleibt und durch Luftkühlung leicht aufgehoben werden kann. Versuche von Schwenker und Vogt (40, 41) mit Vaselin, Paraffin per- und subliquidum zeigten, dass die dabei auftretenden radiolytischen Veränderungen zwar gering aber deutlich nachweisbar waren. Neben einer Verfarbung des Materials konnte ein Anstieg der ungesättigten Verbindungen, eine Zunahme des Wasseraufnahmevermögens und geringe Veränderungen der rheologischen Eigenschaften beobachtet werden. Nach Steiger-Trippi (42) lohnt sich die Sterilisation mit ionisierenden Strahlen lediglich bei großen Chargen hitzeempfindlicher und strahlenunempfindlicher Produkte, die in den endgültigen Abgabebehältern keimfrei gemacht werden müssen.

d) Zusatz chemischer Substanzen

Salbenförmige Präparate, deren Anwendung Keimfreiheit oder Keimarmut erfordert, welche aber weder thermisch noch nach anderen Verfahren sterilisiert werden können, müssen ein Konservierungsmittel enthalten, um eine Keimvermehrung zu verhindern (27). Die Auswahl dieser Mittel ist jedoch gering, da sie oftmals auch das Gewebe schädigen und so zum Beispiel als Zusatz zu Augensalben ungeeignet sind. Bewährt haben sich die Nipa-Ester, von denen Nipagin M und Nipagin A gegen Schimmelpilzbefall, Nipasol M gegen Hefen und Nipasteril gegen Bakterien wirksam sind. Nip-Nip, ein Präparat aus sieben Teilen Nipagin M und drei Teilen Nipasol M, wird in folgenden Konzentrationen zur Haltbarmachung einzelner Salben empfohlen:

für Paraffin-Öl-Emulsionen	0,07 %,
für fettarme Cremes	0,15 %,
für fette Öle, ölartige Lösungen	
fettige Salben und Pasten	0,2 - 0,3 %
und für fettreiche Cremes und	
fettreiche Salben	0,1%.

(20).

Durch niedrige Nipaester-Konzentrationen wird nach Sabalitschka (43) nicht nur eine Konservierung, sondern auch ein ständiges Abnehmen der lebenden Mikroben im konservierten Material, schließlich also Sterilität erreicht. Demnach geht hierbei die entwicklungshemmende in eine abtötende Wirkung über. Vander Wyk und Granston (24) testeten die Wirksamkeit einiger Konservierungsmittel in Salben, die zuvor mit Micrococcus pyogenes var. aureus versehen worden waren. Sie stellten fest, daß ein Zusatz von Benzalkoniumchlorid 98,0 Prozent, von Chlorbutanol 89,3 Prozent und von Benzylalkohol 99,6 Prozent der hinzugegebenen Testkeime innerhalb von acht Stunden abtötete. Die endgültige Konzentration der inkorporierten Substanzen betrug für Benzalkoniumchlorid 1 : 5000, für Chlorbutanol 0,5 und für Benzylalkohol ebenfalls 0,5 Prozent. Die Autoren verglichen weiterhin den Keimgehalt im Handel befindlicher Augensalben, denen sie 0,5 Prozent Benzylalkohol hinzugefügt hatten, mit dem kein Konservierungsmittel enthaltender Salben gleicher Zusammensetzung. Der Benzylalkohol hatte hierbei die Anzahl der Bakterien pro Gramm Salbe um 97,1 Prozent reduziert.

2.) Speziell für einzelne Salben angegebene Sterilisationsverfahren

In der folgenden Übersicht sind von verschiedenen Pharmakopöen vorgeschriebene oder von einigen Autoren genannte Sterilisationsmethoden für einzelne Substanzen aufgeführt. Diese Stoffe interessieren in der vorliegenden Arbeit als Bestandteile der zu untersuchenden zusammengesetzten Salben (Kohlenwasserstoffe) oder stellen wichtige Produkte bei der Gewinnung einiger Salbengrundlagen dar (Adeps Lanae, Oleum Arachidis).

trockene Hitze

erilisations- t	Sterilisationsmethode		Pharmakopöe / Autor
eps Lanae	120°C	2 Stunden	Belg. IV, Seite 603 u. 600 (44)
ydricus	140-150°C	30 Minuten	Hispan. 1954, Vol. II, Seite 1023 (37)
	140°C	3 Stunden	Jug. 1951, Seite 875 (45) Bohem. 1954, Seite 897 (46) Dan. 1948, Vol. I, Seite 287 (47) Jermstad und Svendsen (48)
	140-150°C	3 Stunden	Svec. 1946, Seite 689 u. 683 (31)
	160°C	1 1/2 Stunde	Jug. 1951, Seite 875 (45)
	160°C	2 Stunden	Jermstad und Svendsen (48)
eum achidis	140°C	3 Stunden	Dan. 1948, Vol. I, Seite 287 (47)
raffinum lidum	160°C	2 Stunden	Jug. 1951, Seite 881 (45) Ph. Austr. IX, Seite 1137 u. 12 (35)
raffinum quidum	120°C	2 Stunden	Belg. IV, Seite 604 u. 600 (44)
	140-150°C	3 Stunden	Svec. 1946, Seite 692 u. 683 (31)
	160°C	2 Stunden	Jug. 1951, Seite 881 (45) Bohem. 1954, Seite 898 (46) Dan. 1948, Vol. I, Seite 288 (47)
			Ph. Austr. IX, Seite 1136 u. 12 (35)
	160-170°C	1 Stunde	UdSSR 1961, Seite 830 (32)
	180°C	20 Minuten	DDR Add. 1954, Seite 8 (29)
	200°C	10 Minuten	DDR Add. 1954, Seite 8 (29)
elinum	120°C	2 Stunden	Belg. IV, Seite 604 u. 600 (44)
	140-150°C	30 Minuten	Hispan. 1954, Vol. II, Seite 1023 (37)

	140-150°C	3 Stunden	Svec. 46, Seite 694 u. 683 (31)
	160°C	2 Stunden	Jug. 1951, Seite 883 (45) Bohem. 1954, Seite 899 (46) Dan. 48, Vol. I, Seite 288 (47) Ph. Austr. IX, Seite 1613 u. 12 (3
Polyaethylen-glycol 400	140°C	2 Stunden	F. Flury (42)
Polyaethylen-glycol 4000	150°C	2 Stunden	F. Flury (42)

b) im Autoklav

Sterilisationsgut	Sterilisationsmethode		Pharmakopöe / Autor
Adeps Lanae anhydr.	110-120°C	20 Minuten	Belg. IV, Seite 603 u. 600 (44)
Paraffinum liquid.	110-120°C	20 Minuten	Belg. IV, Seite 604 u. 600 (44)
	120°C	2 Stunden	UdSSR 1961 Seite 830 (32)
Vaselinum	110-120°C	20 Minuten	Belg. IV, Seite 604 u. 600 (44)
Polyaethylenglycol 400 (Minimaler Wassergehalt = 10 Prozent)	120°C	20 Minuten	F. Flury (42)
Polyaethylenglycol 4000 (Minimaler Wassergehalt = 10 Prozent)	120°C	20 Minuten	F. Flury (42)

B) Hitzeverträglichkeit

Gegen eine Erhitzung von Oleylium oleinicum, Alcohol cetylstearylicu
und Alcohol cetylstearylicus emulsificans auf 100 bis 120°C während
20 bis 30 Minuten werden nach Angaben einer Herstellerfirma keine Be
denken erhoben. Die Behandlung sollte jedoch möglichst unter Luftab-
schluß erfolgen. Desgleichen sei die Beständigkeit von Polyaethylen-
glykol 300 und 1500 bis zu einer Temperatur von etwa 200°C gut. Die
bei der Sterilisation von Wollfett (3 Stunden bei 140°C bzw. 2 Stun-
den bei 160°C) eingetretenen Veränderungen und Spaltungen sind nach
den von Jermstad und Svendsen (48) getroffenen Feststellungen nicht

von einer solchen Art, daß dessen Wert als Salbengrundlage in nennenswertem Grade herabgesetzt worden wäre. Nach Gstirner (23) hat die Hitzesterilisation fetter Öle (1 Stunde bei 150°C) auf deren Säuregrad kaum eine Auswirkung, jedoch ist ein schnelleres Ansteigen der Peroxydzahl möglich. Franzke (49) untersuchte das Verhalten fetter Öle (Baumwollsamenöl, Klauenöl, Lebertran, Leinöl und Sonnenblumenöl) bei einer Erwärmung auf 200°C und stellte fest, dass während der zur Sterilisation von Fetten üblichen Zeit (10 Minuten) nachweisbare Veränderungen praktisch nicht bemerkbar werden.

Zur Hitzesterilisation besonders gut geeignete Salbengrundlagen stellen die als Bentonite bezeichneten kolloidalen Aluminium-Silizium-Hydroxyde dar, die ohne Konsistenzänderung sterilisierbar sind (3), bei einigen Arzneistoffen jedoch eine beträchtliche Wertminderung verursachen (50).

VI Eigene Experimente über die Hitzesterilisation

A) Keimnachweis

Ein Sterilisationsverfahren kann nur dann als erfolgreich angesehen werden, wenn der einwandfreie Nachweis gelingt, dass sich im sterilisierten Gut keine vermehrungsfähigen Keime mehr befinden. Diese Forderung aber setzt eine optimale Methodik des Keimnachweises voraus, die auch der Beschaffenheit des jeweiligen Präparates entsprechen muß. Es wurde daher versucht, eine geeignete Methode zum Nachweis von Keimen aus den genannten Salben und Salbengrundstoffen zu finden. Daneben sollten die durchgeführten Tests einen Überblick über den Keimgehalt der aus einer Apotheke bezogenen Substanzen ermöglichen.

1. Substanz in unmittelbarem Kontakt zum Nährboden.

Gemäß der im 3. Nachtrag zum DAB 6 unter "Prüfung auf Sterilität" für Öle, Fette und Salbengrundlagen erwähnten Vorschrift wurden 0,5 ml der gegebenenfalls bei 45°C geschmolzenen Substanz mit erwärmter, steriler Pipette vom Boden einer 100 g fassenden Kunststoffkruke entnommen und in 10 ml des auf 45°C temperierten flüssigen Nährbodens,

jeweils fünf Röhrchen mit Nährbouillon, flüssigem Thioglykolat-Nährboden nach Brewer, Leberbouillon und Bierwürze, durch Schütteln verteilt. Nach dem Eintragen der Salben wurden die Röhrchen mit Bierwürze 14 Tage lang bei 20°C, alle anderen bei 37°C aufbewahrt und während dieser Zeit wiederholt durchgeschüttelt. Da allein schon das Untersuchungsgut mit Ausnahme von Unguentum Polyaethylenglycoli und Polyaethylenglycol-Sorbitanum oleinicum eine starke Trübung sämtlicher Nährlösungen verursacht hatte, war eine Überimpfung von Nährbouillon auf Nähragar, von flüssigem Thioglykolat-Nährboden und von Leberbouillon auf Blutplatten nach Fortner und von Bierwüre auf Bierwürze-Agar unumgänglich. Nach der hierauf erfolgten Bebrütung der festen Nährböden, - Nähragar 24 Stunden bei 37°C, Bierwürze-Agar 48 Stunden bei 20°C und Fortnerplatten 48 Stunden bei 37°C - konnte das Resultat abgelesen werden. Es ist in Tabelle 1) wiedergegeben.

Tabelle 1) Resultat eines nach der im 3. Nachtrag zum DAB 6 unter "Prüfung auf Sterilität" angegebenen Vorschrift durchgeführten Keimnachweises aus Salben und Salbengrundlagen.

Substanz	Nähragar	Bierwürzeagar	Blutagarplatten (Fortnerplatten)	
Ol. Arachidis hydrogenatum	----	----	----	----
Polyaethylenglykol-400-stear.	----	---+	----	----
Polyaethylenglycol-Sorb. ol.	----	---+	----	----
Oleylium oleinicum	----	----	----	----
Ungt. Polyaethylenglycoli	----	----	----	----
Ungt. emulsificans	----	----	----	----
Ungt. Alcoholum Lanae	----	---+	----	----

In je einem Röhrchen mit Bierwürze-Agar war bei Polyaethylenglykol-400-stearat, Polyaethylenglycol-Sorbitan. oleinic. und Ungt. Alcohol. Lanae ein Schimmelpilz gewachsen. Es kann sich dabei möglicherweise um eine Sekundärinfektion des Nährbodens handeln. Auf den anderen Nährböden war kein Wachstum von Keimen festzustellen. Die oben beschriebene Methode ist bei Alcohol cetylstearylicus emulsificans, Alcohol cetylstearylicus und Alcoholes Lanae nicht anwendbar, da deren Schmelzpunkte über 45°C liegen. Demzufolge ließen sich auch

die emulgierende Salbe, die zu 30 Prozent aus Alcohol cetylstearylicus emulsificans besteht, und Ungt. Alcoholum Lanae, das 6 Prozent Alcoholes Lanae enthält, nicht in der geforderten Feinheit in den auf 45°C erwärmten Nährböden verteilen. Es war daher unzulänglich, die Nährböden generell auf 45°C zu erwärmen. Ihre Temperaturen mußten vielmehr der jeweiligen Substanz angepaßt sein. Um hiervon einen Überblick zu erhalten, wurden jeweils 0,5 g des Präparates in ein Röhrchen mit 10 ml bei Zimmertemperatur aufbewahrten Wassers gegeben, dieses in ein Wasserbad gestellt und durch langsames Erwärmen auf eine Temperatur gebracht, bei der die feinstmögliche Verteilung des Stoffes im Wasser erreichbar war. Dann wurden die Röhrchen aus dem Wasserbade genommen und kräftig, jedoch ohne ihren Verschluß zu benetzen, geschüttelt. Das bei diesem Versuch von den Substanzen gezeigte Verhalten ist in der folgenden Zusammenfassung beschrieben. Unter der Aussage "fein verteilt" wurde hier ein Zustand verstanden, bei dem sich die Substanzen gleichmäßig im ganzen Nährboden verteilen ließen, ohne noch mit bloßem Auge wahrnehmbare "Teilchen" erkennen zu lassen.

Zusammengefaßte Beschreibung des Verhaltens von 0,5 g Substanz in 10 ml Wasser beim Erwärmen.

Oleum Arachidis hydrogenatum verflüssigte sich bei 42°C und ließ sich nach einer Erwärmung auf 45°C durch Schütteln vorübergehend fein verteilen, sofern das Röhrchen wiederholt in ein Wasserbad gleicher Temperatur eingetaucht wurde.

Polyaethylenglykol-400-stearat ließ sich bei 42 bis 43°C zum Teil, bei 45°C völlig, gleichmäßig, fein verteilen.

Polyaethylenglycol-Sorbitanum oleinicum löste sich in dem auf 25°C temperierten Wasser.

Oleylium oleinicum ließ sich bei 25°C durch Schütteln fein verteilen; es reicherte sich jedoch bald danach an der Oberfläche des Wassers an.

Unguentum Polyaethylenglycoli löste sich bei 25°C.

Unguentum emulsificans wurde bei 45°C so weich, dass ein geringer Anteil davon im Wasser verteilt werden konnte. Der größte Teil aber blieb in Form kleiner Flocken an der Flüssigkeitsoberfläche.

Eine befriedigende Verteilung der Salbe war erst möglich, als die Temperatur des Wassers 66 bis 70°C betrug. Es waren jedoch auch dann noch kleine Körnchen erkennbar, die beim Erkalten zusammen mit einem Teil der übrigen Substanz an der Oberfläche des Wassers blieben.

Alcohol cetylstearylicus emulsificans ließ sich bei 68 bis 70°C vorübergehend gleichmäßig verteilen. Es waren auch bei dieser Temperatur noch kleine Körnchen zu erkennen.

Alcohol cetylstearylicus schmolz bei 61 bis 62°C. Eine Verteilung der bei dieser Temperatur immer noch deutlich sichtbaren Wachskügelchen war bei 68 bis 70°C zu erreichen. In Form dieser Kügelchen reicherte sich die Substanz unmittelbar nach Beendigung des Schüttelns zum größten Teil wieder an der Oberfläche des Wassers an.

Unguentum Alcoholum Lanae erweichte bei 45 bis 47°C. Es ließ sich bei dieser Temperatur jedoch nur unzureichend verteilen, da es sich beim Schütteln teils zusammenballte, teils an der Glaswandung haften blieb. Nach wiederholter Erwärmung auf 50°C war eine gute Verteilung des größten Anteiles der Salbe zu erreichen. Bei 55°C verteilte sich die Substanz durch Schütteln gleichmäßig im Wasser. Eine kleine Menge blieb jedoch bis zu einer Erwärmung auf 70°C zusammengeballt.

Alcoholes Lanae schmolzen bei 70°C und ließen sich einige Minuten lang durch Schütteln verteilen.

Aus dieser Zusammenstellung ist zu ersehen, dass die lt. Vorschrift des 3. Nachtrages zum DAB 6 erlaubte Erwärmung der Nährböden auf 45°C zur feinen Verteilung einiger Substanzen im Nährboden nicht ausreichend war, sodass dieses Verfahren bei Unguentum emulsificans, Alcohol cetylstearylicus emulsificans, Alcohol cetylstearylicus, Unguentum Alcoholum Lanae und Alcoholes Lanae nicht angewendet werden konnte. Der oben geschilderte Versuch zum Keimnachweis in Unguentum Alcoholum Lanae wurde wiederholt, die entsprechenden Nährböden aber auf 50°C erwärmt. Es wurden keine Keime nachgewiesen.

Zum Nachweis der Vermehrungsfähigkeit eines bekannten Keimes in einigen Salben wurde 1 ml einer 1 : 100 verdünnten 24-stündigen Bouillonkultur von Staph. aur. haem. SG 511 in 40 g Substanz eingearbeitet, 0,5 ml des bei 45°C geschmolzenen Bakterien-Salbengemisches

daraufhin sofort, nach 24 und nach 62 Stunden in jedes der drei Röhrchen einer auf 45°C erwärmten Nährbouillon übertragen und in dieser möglichst gut verteilt. Das Bakterien-Salbengemisch war bei Zimmertemperatur von 20°C aufbewahrt worden. Nach einer zehntägigen Bebrütung dieser Bouillon-Röhrchen bei 37°C und Überimpfung auf Nähragarplatten ergab sich nach 24-stündiger Bebrütung das in Tabelle 2) wiedergegebene Resultat. 40 ml sterilen Leitungswassers wurden unter den gleichen Bedingungen mit dem Testkeim versehen und untersucht.

Tabelle 2) Nachweis der Vermehrungsfähigkeit von Staph. aur. haem. SG 511 in Salben und Salbengrundlagen:

	Nach 0 Stunden	Nach 24 Stunden	Nach 62 Stunden
Ol. Arachid. hydrog.	+ + +	+ + +	- - -
Polyaethylengl. 400-st.	+ + +	- - -	- - -
Ungt. emulsificans	+ + +	- - -	- - -
Ungt. Alc. Lanae	+ + +	- - -	- - -
Steriles Leitungswass.	+ + +	+ + +	- - -

+ = Wachstum
- = kein Wachstum

Dieses Ergebnis ließ erkennen, daß eine Vermehrungsfähigkeit des zum Test benutzten Stammes bei Polyaethylenglykol-400-stearat, Ungt. emulsificans und Ungt. Alcoholum Lanae nur dann nachweisbar war, als das Bakterien-Salbengemisch sofort nach seiner Bereitung in die betreffenden Nährmedien übertragen wurde. Aus Oleum Arachid. hydrogenatum und sterilem Leitungswasser war es möglich, noch nach 24 Stunden vermehrungsfähige Staphylokokken nachzuweisen. Die wenig befriedigende Verteilung von Ungt. emulsific. und Ungt. Alc. Lanae im Nährboden erschwerte wiederum eine einwandfreie Durchführung des Versuches.

Fette und Paraffine mit einem höheren Schmelzpunkt als 45°C sollen beim Sterilitätstest nach Angaben aus dem Kommentar des 3. Nachtrages zum DAB 6 zunächst mit einem nicht bakterizid wirkenden Emulgator versehen und dann in den entsprechenden Nährboden eingebracht werden. Ähnliche Vorschriften geben Pharm. Helv. V (51) und Pharm. Austr. IX (52) für ölige Arzneimittel. Zum Nachweis einer bakteriellen Verunreinigung von Ungt. Alc. Lanae nach dieser Methode wurde in vier mit je 2 ml Tween 80 versehenen und im Autoklaven sterilisierten

50 ml-Erlenmeyerkölbchen eine Mischung des Emulgators mit 8 ml geschmolzener Salbe hergestellt und diese in der vom 3. Nachtrag vorgeschriebenen Weise wie bisher weiter untersucht. Auf keinem Nährboden war ein Wachstum von Keimen festzustellen. Dieser Test wurde daraufhin mit zwei Proben eines Gemisches aus 1 ml einer 1 : 100 verdünnten 24-stündigen Bouillonkultur von Staph. aur. haem. SG 511 und 40 g Ungt. Alcohol. Lanae wiederholt. Aus jedem der beiden mit diesem Gemisch und dem Emulgator versehenen Kölbchen wurden drei Bouillonröhrchen beimpft und von diesen nach 48-stündiger Bebrütung bei 37°C jeweils vier Ausstriche auf Agarplatten angelegt. Sämtliche Nähragarplatten waren nach einer 24-stündigen Bebrütung bei 37°C mit Staphylokokken bewachsen. Obgleich einerseits ein 20%iger Emulgatorzusatz eine bessere Verteilung der Substanz im Nährboden zu ermöglichen schien - ein Teil der Salbe hatte sich auch hier wiederum abgesetzt - war andererseits in dieser Methode auch die größere Gefahr einer Sekundärinfektion verborgen.

Die ersehnte intensivere Durchdringung eines flüssigen Nährbodens in die zu untersuchende Substanz schien nach einer von Jermstad und Svendsen (48) aufgezeichneten Methode möglich zu sein. Zur Sterilitätskontrolle einer verunreinigten Wollfettprobe mischten sie 3 g des in einem Reagenzglas bei etwa 50°C geschmolzenen Fettes mit 3 ml steriler Bouillon. "Nach einer Weile" trennten sie die Schichten durch Eintauchen des Röhrchens in ein Wasserbad bei 50°C. Mit steriler Pipette übertrugen sie Proben der so behandelten Nährlösung in Röhrchen mit Bouillon, bebrüteten diese eine Woche lang und untersuchten sie auf Wachstum. Unter Verwendung dieses Verfahrens wurden hier 10 Proben mit Ungt. Alc. Lanae untersucht, ein Teil der nach Zerstörung der Emulsion erhaltenen Bouillon jedoch in jeweils zwei Röhrchen mit Nährbouillon, flüssigem Thioglykolat-Nährboden, Leberbouillon und Bierwürze übertragen. Bei keinem dieser Röhrchen war nach vierzehntägiger Bebrütung ein Wachstum von Keimen nachweisbar, da eine befriedigende Zerstörung der Emulsion trotz der hohen Temperatur nicht eingetreten und die zunächst emulgierte Bouillon somit stark getrübt war. Die hiernach mit einem Teil dieser Bouillon beimpften festen Nährböden waren nicht bewachsen. Neben der bei diesem Versuch in besonderem Maße gegebenen Gefahr einer Sekundärinfektion ist die Höhe der zur Zerstörung der Emulsion erforderlichen Temperatur recht problematisch. So liegen zum Beispiel die für Staph. aur. haem.

und Bact. coli verträglichen Temperaturen zwischen 10 und 45°C (53). Daher wurde versucht, eine aus 3 g Ungt. Alcohol. Lanae und 3 ml Aqua dest. bestehende Emulsion nach ihrer Erwärmung auf 45°C durch Zentrifugieren bei 3000 Umdrehungen pro Minute - mittlerer Radius = 12,5 cm - zu zerstören, was jedoch auch nach zehn Minuten nicht gelang.

In den folgenden fünf Parallelversuchen sollte die Möglichkeit geprüft werden, bei Anwendung eines anderen Mengenverhältnisses die Temperatur von 45°C nicht überschreiten zu müssen. In einem Erlenmeyerkolben wurden 10 ml Nährbouillon sterilisiert, diese mit 2 ml der verflüssigten Wollwachsalkoholsalbe versehen, auf 45°C erwärmt, zwei Minuten lang geschüttelt und die hierbei zum Teil entstandene Emulsion durch Eintauchen der Kölbchen in Wasser von 45°C während 20 Minuten so weit wie möglich zerstört. Ein Teil der nicht mehr emulgierten Flüssigkeit wurde in Röhrchen mit Nährbouillon übertragen und diese zehn Tage lang bebrütet. Keines der drei bei jedem Einzelversuch erhaltenen Röhrchen ließ Keimwachstum erkennen. Das gleiche negative Resultat zeigten die mit dieser Bouillon beimpften Nähragarplatten. Eine in der oben beschriebenen Weise getestete Mischung aus 10 g Salbe und einem Tropfen einer 1 : 10 verdünnten 24-stündigen Bouillonkultur von Staph. aur. haem. SG 511 zeigte unter den gleichen Bedingungen bereits nach einer Bebrütungszeit von 24 Stunden durch starke Trübung der Nährbouillon stattgefundenes Keimwachstum an.

Um eine angenäherte quantitative Aussage über den Grad der Schädigung bekannter Keime unter den Bedingungen des geschilderten Versuches machen zu können, wurden in zwei 50 ml-Erlenmeyerkölbchen - hier als Kölbchen 1 und Kölbchen 2 bezeichnet - je 10 ml steriles Leitungswasser und ein Tropfen einer 1 : 10 verdünnten 24-stündigen Bouillonkultur von Staph. aur. haem. SG 511 gebracht. Ein drittes Kölbchen - Kölbchen 3 - enthielt 2 g Ungt. Alcohol. Lanae und 8 ml Wasser. Kölbchen 2 und 3 wurden nunmehr unter gleichen Bedingungen bis zum Schmelzen der Salbe in "3" in ein Wasserbad von 45°C gestellt, danach zwei Minuten lang geschüttelt und zur Zerstörung der bei "3" teilweise entstandenen Emulsion 20 Minuten lang bei 45°C aufbewahrt. Als der Inhalt beider Kölbchen erkaltet war, wurden aus Kölbchen 1 und 2 jeweils 0,1 ml Flüssigkeit auf je drei vorgetrocknete Agarplatten übertragen und ausgespatelt. Nach 24-stündiger Be-

brütung der Platten konnten die gewachsenen Keime gezählt und das Ergebnis verglichen werden. Auf den mit Flüssigkeit des Kölbchens 1 beimpften Platten wuchsen 4 800
4 600
5 300,
auf den mit Flüssigkeit aus Kölbchen 2 beimpften
800
640
700
Keime. Ein mit Bact. coli in der gleichen Weise durchgeführter Versuch - statt Nähragarplatten würden Endoplatten verwendet - zeigte auf den mit Flüssigkeit des Kölbchens 1 beimpften Platten starkes Wachstum konfluierender Kolonien, sodaß eine Keimzählung nicht durchführbar war, bei den mit Flüssigkeit des Kölbchens 2 beimpften jedoch kein Wachstum. Durch die zur Zerstörung der Emulsion notwendige Wärmeeinwirkung starben demnach etwa 85 Prozent der zum Test verwendeten Staphylokokken und 100 Prozent der Kolibakterien.

Der bei dem zuletzt genannten Versuch erprobte Keimnachweis aus einer zunächst mit der Salbe emulgierten Nährlösung war mit Ungt. emulsificans schlecht durchzuführen, da bei dieser die Zerstörung der Emulsion durch einen auf 45°C begrenzten Temperatureinfluß nicht möglich ist. Daher wurden unter Ausnutzung der Elektrolytempfindlichkeit ihres Emulgators mit Hilfe einer Calciumchloridlösung folgende Versuche unternommen: 2 ml der geschmolzenen Salbe wurden mit 9,5 ml einer auf 45°C erwärmten Nährbouillon in einem sterilen 50 ml-Erlenmeyerkolben bis zur Bildung einer Emulsion geschüttelt und wieder auf 45°C erwärmt. Hierauf erfolgte der Zusatz von 0,5 ml einer vorher sterilisierten 10%igen Calciumchloridlösung. Nach etwa 30 Minuten trennte sich ein Teil der Bouillon von der Salbe, sodass je 0,5 ml in ein Röhrchen mit Nährbouillon, flüssigem Thioglykolat-Nährboden, Leberbouillon und Bierwürze übertragen werden konnten. Nach 14-tägiger Bebrütung dieser Röhrchen und Überimpfung auf die entsprechenden festen Nährböden war kein Keimwachstum festzustellen.

Während die bisher untersuchten Salbenproben stets vom Boden der Gefäße entnommen worden waren, sollte ein weiterer Versuch zeigen, ob eine mikrobielle Verunreinigung von Salben nachweisbar wäre, wenn der gesamte Inhalt einer 20 g-Kruke in das Nährmedium eingebracht werden würde. Es wurden zwei Parallelversuche mit Ungt. Alc. Lanae ausgeführt. Als zu emulgierendes Nährmedium dienten 50 ml einer

1-prozentigen, in einem 200 ml-Erlenmeyerkolben sterilisierten Traubenzuckerbouillon (1 Prozent Traubenzucker), die bei ihrer Verwendung eine Temperatur von 45°C hatte. Die gleichfalls bei 45°C geschmolzene Salbe wurde aus der Kruke, deren Außenwände zuvor mit 70-prozentigem Spiritus gesäubert worden waren, über einer Flamme in die Nährlösung gegossen, mit dieser durch Schütteln gemischt und zehn Tage lang bei 37°C bebrütet. Die Erlenmeyerkolben wurden nunmehr so lange in ein auf 45°C temperiertes Wasserbad getaucht, bis die abgeschiedene Flüssigkeit zur Beimpfung von jeweils drei Röhrchen mit Nährbouillon, Nähragar (Schragagar), Bierwürzeagar, Leberbouillon und flüssigem Thioglykolat-Nährboden ausreichte. Bei dieser Versuchsanordnung war natürlich die Gefahr einer Sekundärinfektion wieder besonders groß. Zu ihrer Kontrolle war es erforderlich, zwei mit Leitungswasser gefüllte und mit einer doppelten Lage Filtrierpapier verschlossene 20 ml-Bechergläser zu sterilisieren, ihren Inhalt gleich den der Salbenkruken in die Nährlösung zu übertragen und unter gleichen Bedingungen weiter zu behandeln. Das aus den 48 Stunden lang bebrüteten Nährböden gewonnene Resultat dieser Untersuchungen ist in Tabelle 3) wiedergegeben.

abelle 3) Resultat eines Keimnachweises aus Ungt. Alcohol. Lanae nach der im Text beschriebenen Methodik.

ährboden	Salbe aus Kruke 1	Kruke 2	Sterilisiertes Wasser aus Becherglas 1	Becherglas 2
lüssiger Thioglykolat ährboden	+ + +	+ + +	- - -	- - -
ährbouillon	+ + +	+ + +	- - -	- - -
ierwürze-Agar	- - -	- - -	- - -	- - -
eberbouillon	+ + +	+ + +	- - -	- - -
ähragar	+ + +	+ + +	- - -	- - -

+ = Trübung des flüssigen oder Wachstum auf festem Nährboden
- = flüssiger Nährboden ist klar, fester Nährboden ist nicht bewachsen.

Bei einer mikroskopischen Untersuchung der aus den bewachsenen Nährmedien hergestellten Praparate waren grampositive Kokken, gramnegative Stäbchen und Sporenbildner, sowie grampositive Stäbchen zu erkennen.

Bei den bisher geschilderten Methoden war die Salbe oder Salbengrundlage zunächst in ein flüssiges Nährmedium eingebracht worden, von dem alsdann eine Überimpfung auf den entsprechenden festen Nährboden erfolgen mußte, weil die durch das Untersuchungsgut hervorgerufene Trübung der Nährflüssigkeit eine einwandfreie Aussage über den Keimgehalt der ursprünglichen oder künstlich verunreinigten Substanzen sehr erschwerte. Demgegenüber hätte ein zwischen Untersuchungsgut und festem Nährboden unmittelbar hergestellter Kontakt den Vorteil, einen Arbeitsgang einzusparen und somit eine Infektionsquelle auszuschließen. Dieses gelang Görtzen (22) bei der Untersuchung von Vaselin, Lanolin und Eucerin. Nach der von ihm beschriebenen Methode ist die Möglichkeit des Nachweises einer bakteriellen Verunreinigung von Salben gegeben, wenn man die Substanz zunächst unter leichtem Erwärmen mit Hilfe eines sterilen Stopfens in dünner Schicht auf den Boden einer Petrischale aufträgt, den Agar einer Nähragarplatte ringsherum in einem 0,5 cm breiten Streifen ausschneidet, diesen entfernt, die restliche, vorher vom Boden der Petrischale gelöste Agarschicht auf die Salbe fallen läßt und die Platten 14 Tage lang bebrütet. Unter Anwendung dieses Verfahrens wurden je fünf Versuche mit Unguentum emulsificans, Ungt. Alcohol. Lanae und Ol. Arachid. hydrogenatum durchgeführt, diese jedoch mit steriler Pipette vom Boden der Gefäße entnommen und in solchen Mengen in die Petrischalen übertragen, daß deren Boden gerade vollkommen bedeckt war. Es ließen sich keine Keime nachweisen. Neben der schwierigen Manipulation war auch die Feststellung evtl. gewachsener Kolonien wegen der Undurchsichtigkeit der Salbenschicht sehr erschwert.

In Anlehnung an den eben geschilderten Versuch wurden 30 ml Nähragars, dessen Temperatur 45°C betrug, auf eine den Boden eines vorher sterilisierten 200 ml-Erlenmeyerkolbens bedeckende Salbenschicht (jeweils drei Proben von Ungt. emulsificans, Ungt. Alcohol. Lanae und Oleum Arachid. hydrogenatum) gegossen und vierzehn Tage lang bebrütet. Auch hier war kein Keimwachstum zu erkennen.

Das in einigen Arzneibüchern, so im 3. Nachtrag zum DAB 6, in der Pharm. Austr. IX (52) und in der Pharm. Helv. V (51) empfohlene Einbringen des Untersuchungsgutes in einen verflüssigten, festen Nährboden konnte bei dem wasserlöslichen Polyaethylenglycol-Sorbitanum oleinicum und dem Ungt. Polyaethylenglycoli ohne Schwierigkeiten ausgeführt werden. 2,5 ml dieser Substanzen wurden in 50 ml ver-

flüssigten, auf 45°C abgekühlten Traubenzuckeragar (1 Prozent Traubenzucker) gelöst, die Lösung zu drei Platten ausgegossen und 48 Stunden lang bebrütet. Auch nach wiederholter Durchführung dieses Versuches waren bei keiner Probe Keime nachzuweisen. Bei einem in der gleichen Weise untersuchten Gemisch aus 0,1 ml einer 24-stündigen Bouillonkultur von Staph. aur. haem. SG 511 und 30 g Ungt. Polyaethylenglycoli waren die Testkeime auf allen bei 37°C während 24 Stunden bebrüteten Platten gewachsen.

Ein weiterer Test wurde mit jeweils drei Proben von Ungt. Alcohol. Lanae, Ungt. emulsificans und Ol. Arachid. hydrogenatum analog einer bei der Keimzahlbestimmung an den Glaswandungen leerer Milchflaschen angewandten Methodik ausgeführt. 0,5 ml verflüssigter Salbe wurden in 20 ml Nähragar, der zuvor in einem 500 ml-Erlenmeyerkolben sterilisiert und im Wasserbad auf 45°C temperiert worden war, durch Schütteln verteilt, der Erlenmeyerkolben alsdann so lange in kaltem Wasser gedreht, bis eine dünne Agarschicht an der Wandung haften blieb. Aus den daraufhin 14 Tage lang bei 37°C bebrüteten Proben konnten keine Keime nachgewiesen werden. Gegebenenfalls entstandene Kolonien wären hierbei schwer von den im Agar verteilten Salbeninseln zu unterscheiden gewesen.

2. Auswaschen der Substanz mit Wasser.

Zur Feststellung des Keimgehaltes bakteriell verunreinigter Augensalben durchspulten Vander Wyk und Granston (24) das vorsichtig geschmolzene Untersuchungsgut mit Wasser, brachten eine bestimmte Menge dieses Waschwassers in sterile Petrischalen und gossen diese mit Blutagar aus. In Anlehnung an die von ihnen beschriebene Methode wurden 3 ml der gegebenenfalls bei 45°C geschmolzenen Substanz mit steriler Pipette vom Boden der Kruke entnommen und in einen 200 ml-Erlenmeyerkolben übertragen. Dieser war zuvor mit 30 ml destilliertem Wasser und einigen Glaskügelchen versehen sterilisiert worden. Als der Inhalt des hierauf in ein Wasserbad eingetauchten Kolbens eine zum Verteilen der Salben oder Salbengrundstoffe nötige Temperatur von höchstens 45°C angenommen hatte, wurde er eine Stunde lang bei Zimmertemperatur geschüttelt, falls die Substanz nicht wasserlöslich war. Nach Beendigung des Auswaschens wurde 1 ml der Flüssigkeit in jede der drei bereitgestellten sterilen Petrischalen

überpipettiert und in diesen mit einem verflüssigten, auf 45°C temperierten 2-prozentigen Traubenzuckeragar (2 Prozent Traubenzucker) gemischt. Getestet wurden jeweils zwei Proben von Ol. Arachid. hydrogenat., Polyaethylenglykol-400-stearat, Polyaethylenglycol-Sorbitan. oleinicum, Oleylium oleinicum, Ungt. Polyaethylenglycoli, Ungt. emulsificans und Ungt. Alcohol Lanae. Auf keinen der so erhaltenen 48 Stunden lang bei 37°C bebrüteten Platten war ein Keimwachstum festzustellen. Oleum Arachid. hydrogenat., Polyaethylenglykol-400-stearat, Ungt. emulsificans und Ungt. Alcohol. Lanae trübten das Wasser in sehr starkem Maße und erschwerten somit eine eindeutige Aussage.

Ein zweiter Versuch fand mit Blutagar als Nährmedium statt. Aus Polyaethylenglycol-Sorbitan. ol. Oleylium oleinicum und Ungt. Polyaethylenglycoli konnten auch hierbei keine Keime isoliert werden. Eine Wiederholung dieses Versuches ergab das gleiche Resultat.

Um unter Verwendung der eben geschilderten Vorschrift eine Aussage über die Vermehrungsfähigkeit des Testkeimes Staph. aur. haem. SG 511 in Polyaethylenglycol-Sorbitan. oleinicum, Oleylium oleinicum und Ungt. Polyaethylenglycoli, sowie in sterilisiertem Wasser machen zu können, wurde ein Gemisch aus 40 g Substanz und 0,1 ml einer 1 : 10 verdünnten 24-stündigen Bouillonkultur dieses Keimes hergestellt. Jeweils 5 ml des Gemisches wurden sofort nach dessen Bereitung, weitere 5 ml des bei Zimmertemperatur von 20°C aufbewahrten Bakteriensalbengemisches nach 24 und nach 62 Stunden wie oben angegeben untersucht, jedoch mit nur 15 ml Wasser ausgespült. Die Zahl der auf jeder Nähragar-Platte gewachsenen Keime ist in Tabelle 4) wiedergegeben.

Tabelle 4) Resultat eines quantitativen Nachweises der Vermehrungsfähigkeit von Staph. aur. haem. SG 511 in einigen Salben.

Die Keimzahl pro Platte betrug

bei	nach 0 Stunden	24 Stunden	62 Stunden
Wasser	16 900	1 000	0
	15 900	1 000	0
	17 000	1 100	0
Polyaethylenglycol-Sorbitanum oleinicum	1 200	0	0
	1 100	0	0
	900	0	0
Oleylium oleinicum	1 200	0	0
	1 200	0	0
	1 800	0	0
Ungt. Polyaethylenglyc.	1 400	0	0
	1 300	0	0
	1 700	0	0

Diesem Resultat ist zu entnehmen, dass aus einem unmittelbar nach seiner Herstellung unter den genannten Bedingungen untersuchten Bakterien-Salben-Gemisch im Durchschnitt 1 300 Keime pro Platte gezählt werden konnten. Die Keimzahlbestimmung aus dem in gleichen Mengen und in gleicher Weise getesteten Wasser ergab durchschnittlich 16 000 Keime pro Platte. Dieser Vergleich zeigt, dass aus den Salben nur etwa 8 Prozent der eingebrachten Keime nachweisbar waren, bzw. dass etwa 92 Prozent dieser Keime während des Nachweises abgetötet wurden. Aus dem 24 Stunden lang bei Zimmertemperatur aufbewahrten Salbengemisch konnten keine Keime mehr nachgewiesen werden.

Zur Prüfung einer möglichen Verunreinigung einzelner Salben und Salbengrundlagen mit anaerob wachsenden Keimen unter Beibehaltung der Methode des Ausspülens wurde die nach dem bisherigen Prinzip bei Ungt. Polyaethylenglycoli, Polyaethylenglycol-Sorbitanum oleinicum und Oleylium oleinicum erhaltene Flüssigkeit wiederum zu 1 ml in sterile Petrischalen überpipettiert, anschließend jedoch mit jeweils 30 ml verflüssigtem Traubenzucker-Agar (2 Prozent Traubenzucker) gemischt. Während der Agar in den Petrischalen allmählich

erstarrte, wurden auf jede der zuvor sterilisierten Glasplatten etwa 0,2 g Pyrogallussäure und wenige Millimeter davon entfernt 0,5 ml 10-prozentige Kalilauge aufgetragen. Sobald die Beschaffenheit des Agars ein Umdrehen der Petrischalen erlaubte, wurden diese auf die so präparierten Glasplatten gedeckt und durch Wachs luftdicht mit diesen verschlossen. Durch vorsichtiges Anheben einer Seite der Glasplatte vermengte sich die Kalilauge mit der Pyrogallussäure. In gleicher Weise wurde eine Lösung von 0,1 ml einer 1 : 10 verdünnten, mit Gasbrand beimpften Leberbouillon in 3,5 ml Ungt. Polyaethylenglycoli getestet. Das nach 48-stündiger Bebrütung bei 37°C abgelesene Resultat zeigte nur in den drei mit beimpfter Salbe versehenen Nährböden Wachstum von anaeroben Keimen. Eine Wiederholung des Versuches bestätigte dieses Ergebnis.

3. Lösen der Substanz in Petrolaether

Zur Prüfung der Durchführbarkeit des Keimnachweises nach einer in der Pharm. Helv. V (51) für ölige Arzneimittel empfohlenen Filtrationsmethode war zunächst die Löslichkeit einiger Substanzen in Petrolaether zu untersuchen. Eine Mischung von 1 g Substanz mit 20 ml Petrolaether war bei Alcoholes Lanae, Paraffinum subliquidum und Alcohol cetylstearylicus klar, bei Alcohol cetylstearylicus emulsificans Paraffinum durum, Vaselinum flavum, Vaselinum album, Ungt. emulsificans und Ungt. Alcohol. Lanae getrübt. Die geprüften Kohlenwasserstoffe interessierten als Bestandteile der zusammengesetzten Salben. Hiernach ist die Filtrationsmethode nur bei Alcoholes Lanae, Alcohol cetylstearylic. und Paraffinum liquidum angezeigt. Die Alkohole wurden in Mengen von etwa 1 g mit einem abgeflammten Spatel aus ihrem Gefäß entnommen, in 20 ml sterilem Petrolaether gelöst und die Lösungen durch ein Membranfilter der Durchlässigkeitsstufe 6 filtriert. Das Membranfilter - Hersteller: Membranfiltergesellschaft Göttingen - war vorher in ein Filtriergerät eingelegt und zusammen mit diesem im Autoklaven sterilisiert worden. Nach Anschluß des Filtrationsgerätes an eine Wasserstrahlpumpe gelang es, die unter aseptischen Kautelen erfolgte Filtration in kürzester Zeit vorzunehmen. Das Filter wurde anschließend mit 5 ml reinem Petrolaether gewaschen und derart auf eine Nähr-agar-Platte aufgelegt, daß ein Teil des Nährbodens in das Filter diffundieren und somit ein Wachstum der evtl. auf ihm enthaltenen Keime ermöglichen konnte. Nach der

hierauf erfolgten mehrtägigen Bebrütung bei 37°C war auf keiner Platte Keimwachstum nachzuweisen. Mit jeder der beiden Substanzen wurden vier Versuche durchgeführt.

Bei dem folgenden Versuch gelang es zu zeigen, daß Petrolaether zumindest gegenüber Bact. coli nicht indifferent war. Sowohl 20 ml steriler Petrolaether als auch 20 ml steriles Leitungswasser wurden mit 0,1 ml einer 1 : 1000 verdünnten 24-stündigen Bouillonkultur dieses Keimes beimpft und filtriert, die Filter danach auf Endoplatten aufgelegt und bei 37°C bebrütet. Während aus dem mit Wasser behandelten Filter ca. 10 000 Keime pro Platte wuchsen, war bei dem mit Petrolaether behandelten kein Keimwachstum festzustellen. Eine Wiederholung dieses Versuches zeigte das gleiche Resultat, sodaß auf weitere Prüfungen unter Verwendung dieser Methode verzichtet wurde.

Zusammenfassung der Resultate

Die zur Bestimmung des Keimgehaltes angewandten Methoden lassen sich grundsätzlich in drei Gruppen aufteilen.

Das gemeinsame Prinzip der ersten Gruppe besteht darin, das nötigenfalls mit einem Emulgator versehene Untersuchungsgut mit dem festen oder flüssigen Nährboden in direkte Berührung zu bringen. Es liegt den Vorschriften des 3. Nachtrages zum DAB 6 und anderer Pharmakopöen, sowie den von Jermstadt und Svendsen und den von Görtzen geschilderten Prüfungen zugrunde. Die Vorschrift des 3. Nachtrages zum DAB 6, nach der die Substanzen in einen festen und flüssigen Nährboden einzutragen sind, war bei Polyaethylenglycol-Sorbitanum oleinicum und Unguentum Polyaethylenglycoli ohne Schwierigkeiten anzuwenden. Oleum Arachidis hydrogenatum, Polyaethylenglykol-400-stearat und Oleylium oleinicum konnten ebenfalls ohne Schwierigkeiten in den flüssigen Nährmedien verteilt werden, die dann bebrütet und auf die festen Nährböden überimpft wurden. Für Unguentum emulsificans und Unguentum Alcoholum Lanae war es vorteilhafter, zunächst eine Emulsion mit der Nährflüssigkeit zu bilden. Diese wurde bebrütet, zerstört und die ehemals emulgierte Flüssigkeit in feste oder flüssige Nährböden übertragen. Die Zerstörung der Emulsion war unter Anwendung des genannten Mengenverhältnisses bei Unguentum emulsificans nach Zusatz einer Calciumchloridlösung, bei Unguentum Alcoholum Lanae durch Temperatur-

einfluß möglich, wobei allerdings mit einer Schädigung der in ihnen enthaltenen Keime gerechnet werden mußte. Dieses wurde bei einem Kontrollversuch mit Staph. aur. haem. SG 511 und Bact. coli nachgewiesen.

Als zweite Gruppe lassen sich die in Anlehnung an den von Vander Wyk und Granston beschrittenen Weg durchgeführten Untersuchungen zusammenfassen. Hiernach wurde das gegebenenfalls geschmolzene Untersuchungsgut sorgfältig mit Wasser ausgespült und dieses zum Teil in die vorgesehenen Nährböden übertragen. Diese Methodik erlaubte bei den wasserlöslichen Polyaethylenglycol-Sorbitanum oleinicum und Unguentum Polyaethylenglycoli, wie auch bei dem ölartigen Oleylium oleinicum eine quantitative Bestimmung der Vermehrungsfähigkeit des in diese Substanzen eingebrachten Testkeimes Staph. aur. haem. SG 511. Oleum Arachidis hydrogenatum, Polyaethylenglykol-400-stearat, Unguentum emulsificans und Unguentum Alcoholum Lanae trübten das Waschwasser stark und erschwerten somit einen eindeutigen Nachweis.

Zur dritten Gruppe gehören die nach den Richtlinien der Pharm. Helv. V mit den wachsartigen Alcohol cetylstearylicus und Alcoholes Lanae ausgeführten Prüfungen. Die Substanzen wurden in sterilem Petrolaether gelöst, die Lösung unter aseptischen Kautelen durch ein sterilisiertes Membranfilter filtriert und dieses auf einen Nährboden aufgelegt. Auch dieses Verfahren war bei Alcohol cetylstearylicus emulsificans nicht anzuwenden, da sich das Präparat nicht in Petrolaether löste. Soweit bekannt aber war es für Alcohol cetylstearylicus und Alcoholes Lanae die einzig mögliche Methode eines Keimnachweises. Jedoch kann auch sie nicht als befriedigend angesehen werden, da Petrolaether gegen Kolibakterien nicht indifferent ist, wie ein Kontrollversuch ergab. Die zum Test benutzten Keime wurden in kürzester Zeit abgetötet.

Neben dem Bestreben, eine der Beschaffenheit des jeweiligen Stoffes entsprechende Methodik des Keimnachweises zu finden, sollten diese Versuche eine Aussage über den Grad der bakteriellen Verunreinigung der Substanzen ermöglichen. Lediglich bei einem Test waren auf je einem zum Nachweis des Keimgehaltes von Polyaethylenglykol-400-stearat, Polyaethylenglycol-Sorbitanum oleinicum und Unguentum Alcoholum Lanae dienenden Nährboden ein Schimmelpilz gewachsen. Alle anderen, vom Boden der Gefäße entnommenen Proben der Salben und Salbengrundstoffe erwiesen sich als steril. Jedoch konnten aus Unguentum

Alcoholum Lanae Kokken, Stäbchen und Sporenbildner nachgewiesen werden, als der gesamte Inhalt zweier 20 g - Salbenkruken in jeweils 50 ml einer 1-prozentigen Traubenzuckerbouillon übertragen wurde. Die zunächst emulgierte Bouillon war nach zehntägiger Bebrütung der Emulsion in die entsprechenden Nährmedien pipettiert worden.

B) Test auf Keimhemmung

Zur Durchführung des im 3. Nachtrag zum DAB 6 unter Prüfung auf Sterilität vorgeschriebenen Nachweises der baktericiden oder bakteriostatischen Wirkung eines Stoffes war es erforderlich, eine Probe der bis zu ihrem Schmelzpunkt erhitzten Substanz einem auf die gleiche Temperatur erwärmten Röhrchen mit Nährbouillon zuzusetzen und in diesem durch Schütteln zu verteilen. Die beiden mit jeweils 0,5 ml des Untersuchungsgutes beschickten Röhrchen wurden bis zum Erkalten der Nährlösung geschüttelt und anschließend mit einem Tropfen einer 1 : 100 000 verdünnten 24-stündigen Bouillonkultur von Staph. aur. haem. SG 511 beimpft. Um ein eindeutiges Resultat zu erhalten, bedurfte es einer weiteren Überimpfung der zehn Tage lang bei 37°C bebrüteten Nährböden auf Nähragar-Platten. Sie waren nach 24-stündiger Bebrütung ohne Ausnahme mit Staphylokokken bewachsen. Getestet wurden sämtliche zehn in dieser Arbeit zu prüfende Substanzen. Der oben durchgeführte Nachweis gestattete jedoch keine exakte Aussage über die möglicherweise eingetretene Schädigung eines Teils der hinzugegebenen Keime. So erfolgte die Durchführung weiterer Tests in Anlehnung der bei der Bestimmung der Empfindlichkeit eines Erregers gegen Antibiotica verwendeten Diffusionsmethoden. Die Herstellung des Nährbodens erfolgte nach einer von Heicken und Bellinger (10) angegebenen Methode. Eine 24-stündige Schrägagarkultur von Staph. aur. haem. SG 511 wurde mit 5 ml sterilem Leitungswasser abgeschwemmt und im Verhältnis 1 : 10 verdünnt. Nach Einsaat von 1,0 ml dieser Verdünnung in 200 ml verflüssigten Nähragar wurde dieser in Mengen von etwa 10 bis 15 ml in sterile Petrischalen gegossen. Die nach Erstarren des Agars mit einem Korkbohrer ausgestanzten Löcher wurden mit geschmolzener Salbe gefüllt und die Platten alsdann 24 Stunden lang bebrütet. Neben den in dieser Arbeit zu untersuchenden zehn Salben und Salbengrundstoffen fand bei diesem

Test auch eine Prüfung des pulverförmigen, den emulgierenden Teil des Alcohol cetylstearylicus emulsificans bildenden Natrium cetylstearylosulfuricum statt. Es wurden jeweils fünf Löcher mit der gleichen Substanz gefüllt. Lediglich bei dem in diesen Test mit einbezogenen Natrium cetylstearylosulfuricum war eine in Abbildung 1) erkennbare ca. 2 mm breite Hemmzone zu beobachten. Auf weiteren Platten, welche nach der für den Test-Staphylokokkus geschilderten Methode mit einem gramnegativen Keim, Pseudomonas aeruginosa, beimpft, mit Salbe versehen und bebrütet worden waren, fand bei keiner Probe eine Hemmung von Keimwachstum statt.

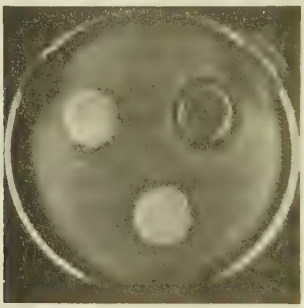


Abb. 1) Nachweis der Hemmung des Wachstums von Staph. aur. haem. SG 511 durch Natrium cetylstearylosulfuricum nach einer im Text beschriebenen Methode (oben rechts).

Eine einwandfreie Demonstration der Keimhemmung konnte jedoch auch beim Lochtest nicht erreicht werden. Die im geschmolzenen Zustand in die Löcher eingebrachten Substanzen hatten sich während des Erkaltens oftmals derart zusammengezogen, daß sie sich von der sie umgebenen Agarschicht lösten. Dieser Nachteil sollte umgangen werden, indem Filtrierpapierblättchen, die zuvor mit geschmolzener Substanz getränkt worden waren, auf den wie bisher beimpften und bebrüteten Nährboden gelegt wurden. Keine der zehn zu prüfenden Stoffe hemmte dabei das Wachstum der Keime.

C) Sterilisation

1. Wassergehaltsbestimmung

In seiner Arbeit über die Aethylenoxydsterilisation faßte Heicken (54) die Rolle des Wassers für die Desinfektion und Sterilisation in dem Satze zusammen: "Ohne Wasser kein Leben. - Ohne Wasser aber auch kein Zelltod." Im übertragenen Sinne gilt dieses auch für die Hitzesterilisation. Es wird später noch gezeigt werden, daß eine im Verhältnis zur Menge eines zu sterilisierenden Stoffes relativ geringe prozentuale Veränderung des Wassergehaltes über Erfolg oder Mißerfolg der Sterilisation entscheiden kann. Daher war die Durchführung einer Wassergehaltsbestimmung aus den jeweiligen Salben und Salbengrundstoffen von großem Interesse. Der Wassergehalt ist in jedem Falle zu berücksichtigen. Es sei aber schon an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß bei dem in dieser Arbeit verwendeten Untersuchungsmaterial keine Vortrocknung erfolgte. Diese Tatsache resultierte zunächst aus dem Bestreben, Sterilisationsmethoden unter solchen Bedingungen zu testen, wie sie im Apothekenlabor vorgenommen werden können. Da die vorliegenden Substanzen jedoch weder absolut trocken aufbewahrt, noch unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit bearbeitet werden, - zur Herstellung von Salben ist zum Beispiel das Schmelzen der Bestandteile auf dem Wasserbade vorgeschrieben - dürften die aus verschiedenen Handelsmustern erhaltenen Werte wohl allgemein in den Salben und Salbengrundlagen zu finden sein. I. Ellö und E. Posgay (55) verglichen bei der Bestimmung des Wassergehaltes von Salbengrundlagen die drei üblichen Bestimmungsarten, Trocknungsverlust, Destillation und Karl Fischer-Methode und zeigten, dass die Daten der Karl Fischer-Methode mit denen der Destillation übereinstimmten, während der Trocknungsverlust bereits nach zwei Stunden einen höheren Wert ergab. In Anlehnung an die von ihnen beschriebene Methodik erfolgte die Wassergehaltsbestimmung auch in der vorliegenden Arbeit mit Hilfe der Karl Fischer-Methode. Die Karl Fischer-Lösung, deren Titereinstellung täglich gegen iso-Propanol bekannten Wassergehaltes, bzw. Natrium - Tartrat erfolgte, konnte aus ihrem Gefäß in eine Bürette gepumpt werden, die mit dem Titriergerät wiederum so verbunden war, daß keine Luftfeuchtigkeit in die Apparatur

eindringen konnte. Sämtliche Öffnungen dieses Systems waren durch $CaCl_2$ enthaltene Röhrchen von der äußeren Atmosphäre abgeschlossen. Der Endpunkt der Titration konnte nach der Dead-Stop-Methode mit Hilfe eines Metrohm-Potentiometers Type E 150 A und dem Zusatzgerät Type E 171 abgelesen werden. Alcohol cetylstearylicus emulsificans und Ungt. emulsificans wurden in einer Mischung aus einem Teil Methanol und acht Teilen Tetrachlorkohlenstoff, die anderen Substanzen in Chloroform gelöst. Die Lösung erfolgte in Schüttelgefäßen mit Schliffstopfen. 5 ml einer aus 10 g Substanz zu 100 ml mit dem jeweiligen Lösungsmittel hergestellten Mischung wurden mit geeichter Pipette in das Titrationsgefäß übertragen und während des Titrierens mit einem Magnetrührer gleichmäßig dispergiert. Eine bei Alcohol cetylstearylicus emulsificans und Ungt. emulsificans zunächst eingetretene Trübung verschwand bei der Titration nach Zugabe kleinster Mengen Karl Fischer-Lösung. Aus der Differenz des Wassergehaltes der Salben und des in mehreren Leerversuchen ermittelten Wassergehaltes der reinen Lösungsmittel konnten die in Tabelle 5) aufgeführten Resultate errechnet werden.

Tabelle 5) Resultat einer mit der Karl Fischer-Methode durchgeführten Wassergehaltsbestimmung.

Substanz	Wassergehalt in Prozent
Oleum Arachidis hydrogenatum	0,03 0,01 0,06
Polyaethylenglykol-400-stearat	1,91 1,89 2,10
Polyaethylenglycol-Sorbitan. oleinic.	2,81 2,88 2,79 2,78
Oleylium oleinicum	0,01 0,03 0,05
Unguentum Polyaethylenglycoli	1,43 1,36
Unguentum emulsificans	0,06 0,09
Alcohol cetylstearylicus emulsific.	0,35 0,35
Alcohol cetylstearylicus	0,04 0,03
Unguentum Alcoholum Lanae	0,00 0,00
Alcoholes Lanae	0,31 0,29 0,32

2) Prüfung des Wärmeverlaufes mit Thermoelementen

Die Prüfung des bei einer Sterilisation stattfindenden Wärmeverlaufes in verschiedenen Salben und Salbengrundstoffen erfolgte unter Verwendung mehrerer aus Kupfer und Konstantan bestehender Thermoelemente (56). Mit Hilfe eines zehnpoligen Schalters konnten diese gekoppelt und in der später beschriebenen Anzahl gleichzeitig angewendet werden. Als Galvanometer diente ein Pyrometer Nr. 1 113 335 der Fa. Hartmann & Braun. Es hatte einen Meßbereich von 0 bis 10 Millivolt. Um die erforderliche Eichung sämtlicher Elemente vornehmen zu können, war die Apparatur in der auch für die Hauptversuche benutzten Anordnung aufgebaut worden. Das zum Einbringen in die Substanzen bestimmte Ende der Drähte wurde an ein geeichtes Thermometer befestigt und in Paraffin getaucht. Das andere Ende befand sich in einem mit zerkleinertem Eis versehenen Dewar-Gefäß. Die auf der Skala des Galvanometers beim Erwärmen des Paraffins ablesbaren Millivolt-Werte wurden auf der Abszisse, die diesen Werten proportionalen Temperaturgrade des ständig gerührten Paraffins auf der Ordinate eines Koordinatensystems eingetragen. Aus beiden Werten ergab sich die für jedes Thermoelement charakteristische Eichkurve. Diese Eichkurven gestatteten ein Ablesen der den beim Hauptversuch erhaltenen Millivolt-Zahlen entsprechenden Temperaturgrade. Zur Demonstration des Vordringens der Wärme in den geprüften Substanzen sind in den Abbildungen 2 bis 8 die Temperaturgrade auf der Ordinate, die Einwirkungszeiten auf der Abszisse eingetragen und die durch sie festgelegten Meßpunkte miteinander verbunden worden. Die Drähte wurden durch eine für diesen Zweck in die Wand des Sterilisators eingearbeiteten Vorrichtung gezogen und die einzelnen, alsdann an einen Glasstab befestigten Enden der Elemente an der gewünschten, in den Abbildungen schematisch dargestellten Stelle in die geschmolzene Substanz getaucht. Die dem Glasstab entsprechend den Ausmaßen des jeweiligen Gefäßes gegebene Form verhinderte eine beim Schmelzen und Erkalten des Untersuchungsgutes denkbare Lageveränderung der an ihm angebundenen Lötstellen. Der Stab selbst war ausgehend von seiner senkrecht im Becherglas stehenden Achse zweimal kreuzweise in radiärer Richtung gebogen worden, sodass die gebildeten Schenkel die innere Wandung des Gefäßes berührten und ein Umkippen des Stabes unmöglich machten.

Mit Hilfe einer frei im Sterilisationsraum hängenden Meßstelle wurde die dort herrschende Temperatur mit der am Quecksilberthermometer des Sterilisators angezeigten verglichen. Zu Beginn der Untersuchungen im Autoklaven hatte die Substanz eine im Sterilisationsraum herrschende Temperatur von 20°C angenommen. Da beim Heißluftsterilisator lediglich der Verlauf der Ausgleichszeit (Hinkezeit) interessierte, wurden die Drähte zwar durch den Sterilisationsraum gezogen, ihre Enden aber zunächst außerhalb des Sterilisators in die geschmolzenen Substanzen eingebracht. Als die Temperatur des Untersuchungsgutes 20°C und die des eingeschalteten Apparates 160°C betrug, konnten die Gefäße in den Heißluftsterilisator gestellt und die Messungen begonnen werden. Diese erfolgten in den auch später zur Sterilisation benutzten Apparaten bei 100 und 200 g Unguentum Polyaethylenglycoli, bei jeweils 100 g Unguentum Alcoholum Lanae und Oleum Arachidis hydrogenatum im Autoklaven, bei 100 und 200 g Unguentum Polyaethylenglycoli und 100 g Alcohol cetylstearylicus emulsificans im Heißluftsterilisator. Für 100 g Salbe waren im Autoklaven 8 bis 9, für 200 g Salbe 14 Minuten zum Ausgleich nötig. Die Ausgleichszeit im Heißluftsterilisator betrug bei 100 g, wie auch bei 200 g Substanz 76 bis 78 Minuten. Die Temperaturverhältnisse in 100 g Substanz wurden in einem 100 ml-Becherglas untersucht, das eine Höhe von 8,0 cm und einen Durchmesser von 5,5 cm hatte. 200 g Salbe waren in einem 250 ml-Becherglas mit einer Höhe von 11,5 cm und einem Durchmesser von 7,0 cm eingefüllt worden.

Abb. 2 Wärmeverlauf in

100g Ungüentum Polyaethylenglycoli

im Autoklaven

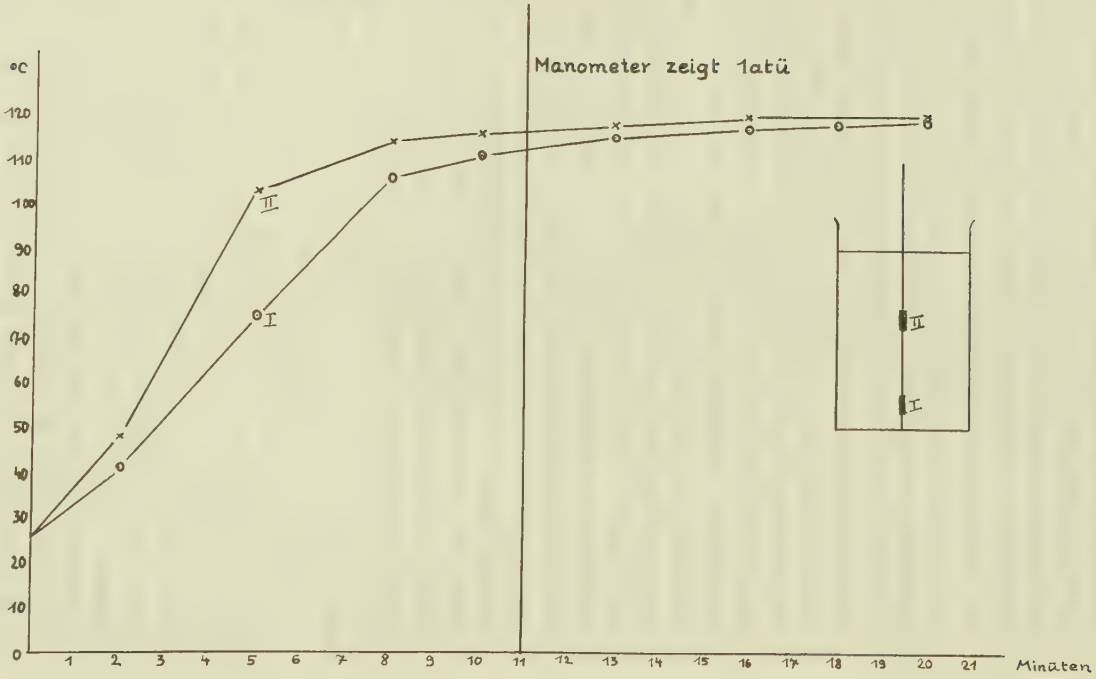


Abb. 3 Wärmeverlauf in

200 g Unguentum Polyaethylenglycoli

im Autoklaven

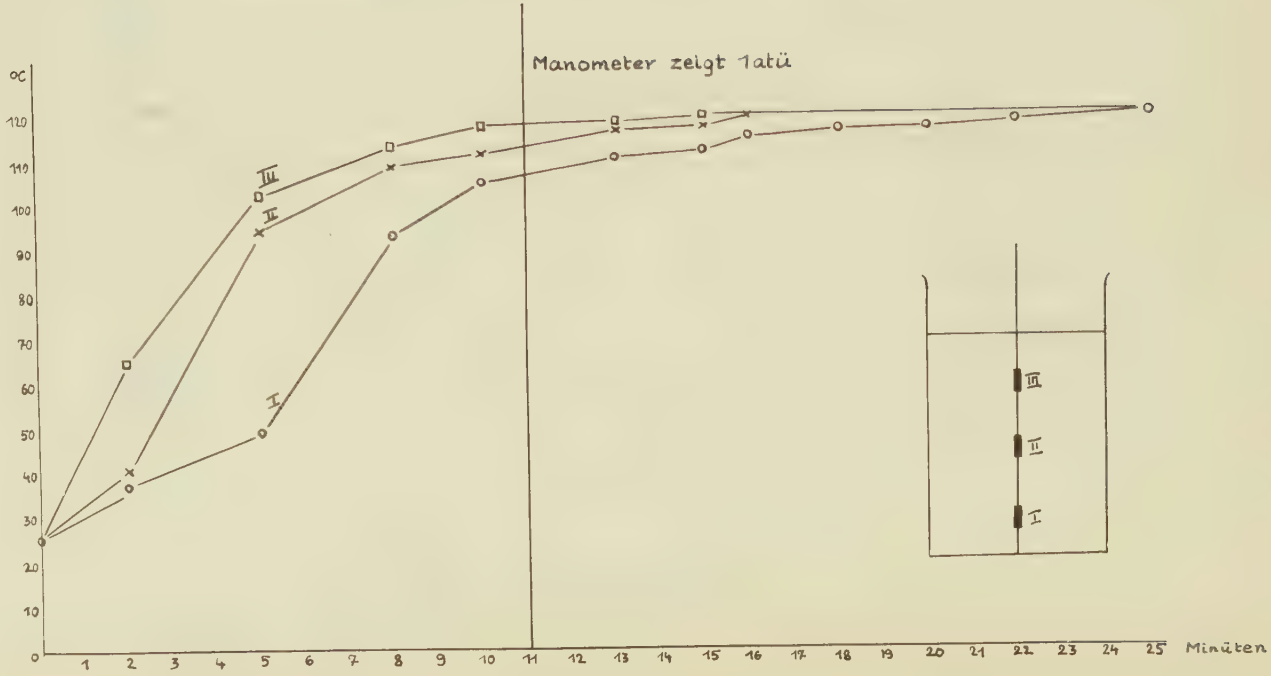


Abb. 4 Wärmeverlauf in

100 g Unguentum Alcoholum Lanae

im Autoklaven

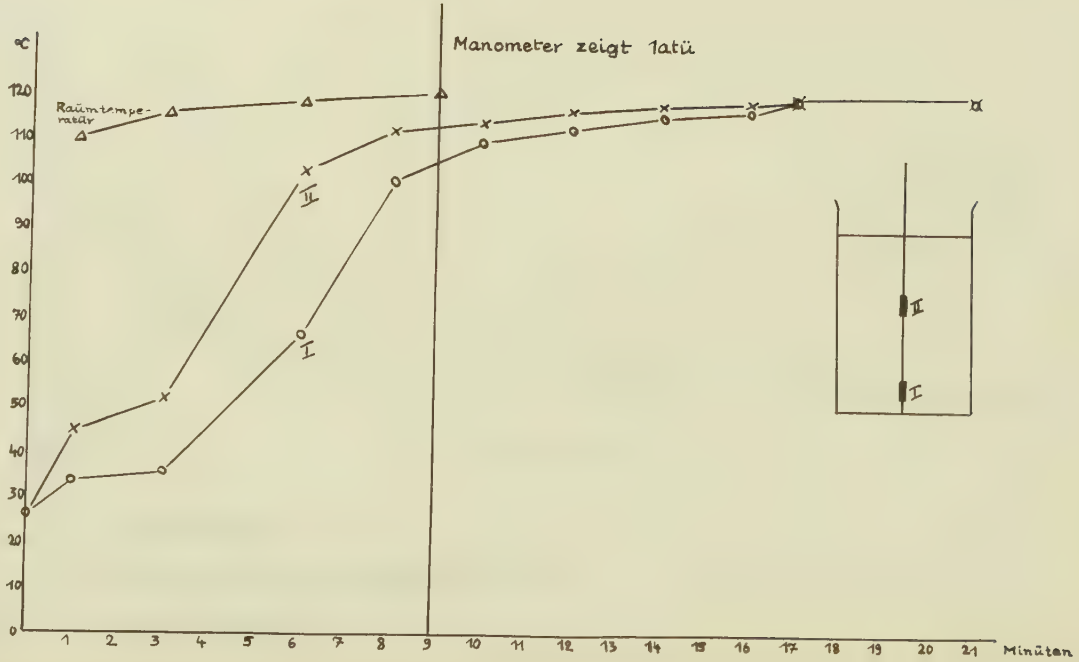


Abb. 5 Wärmeverlauf in

100 g Oleum Arachidis hydrogenatum

im Rütoklaven

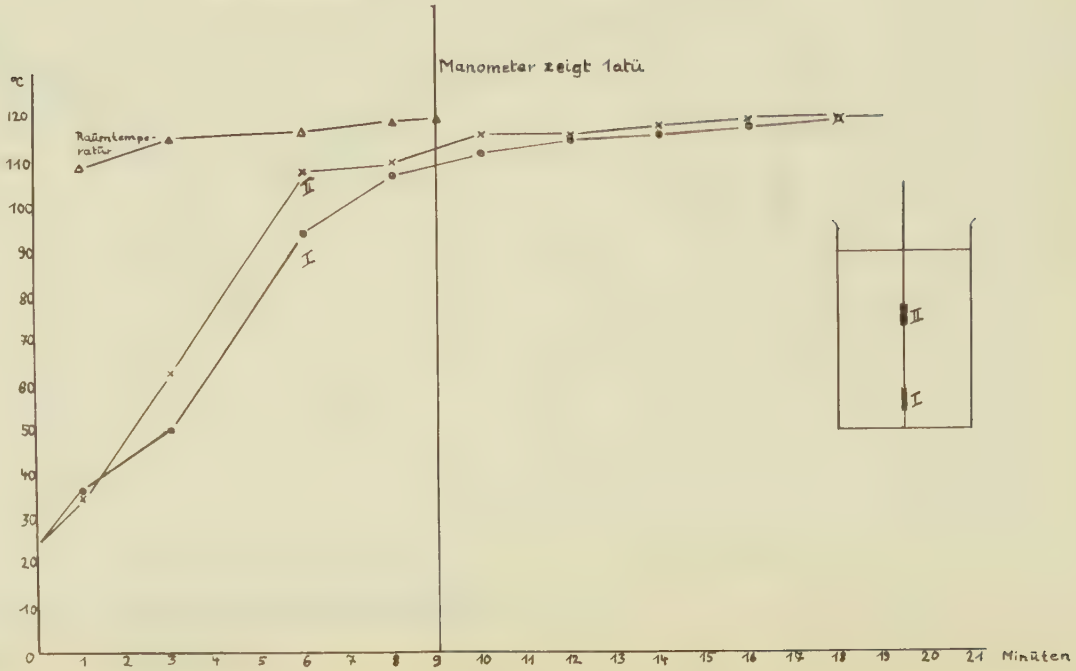


Abb. 6 Wärmeverlauf in 100 g Unguentum Polyaethylenglycoli im Heißluftsterilisator

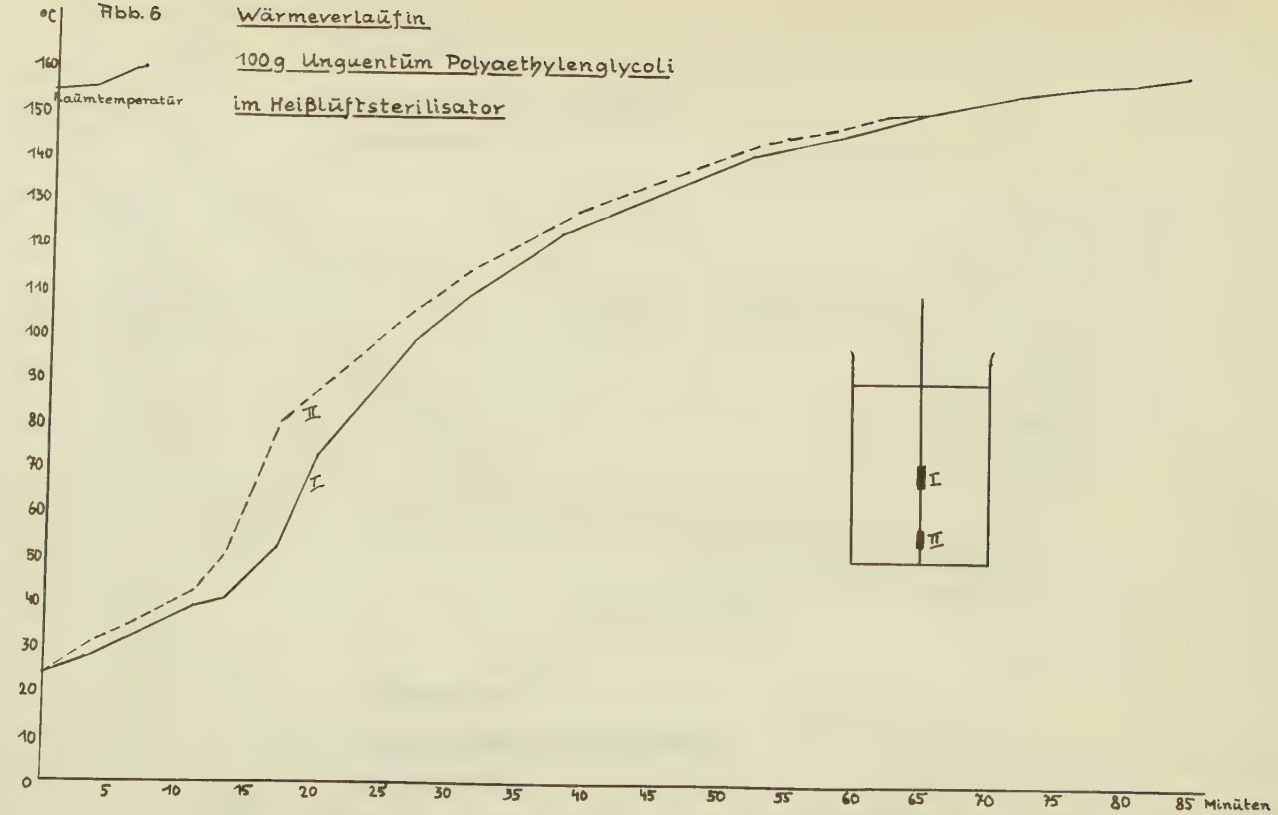


Abb. 7 Wärmeverlauf in 200g Unguentum Polyaethylenglycoli im Heißluftsterilisator

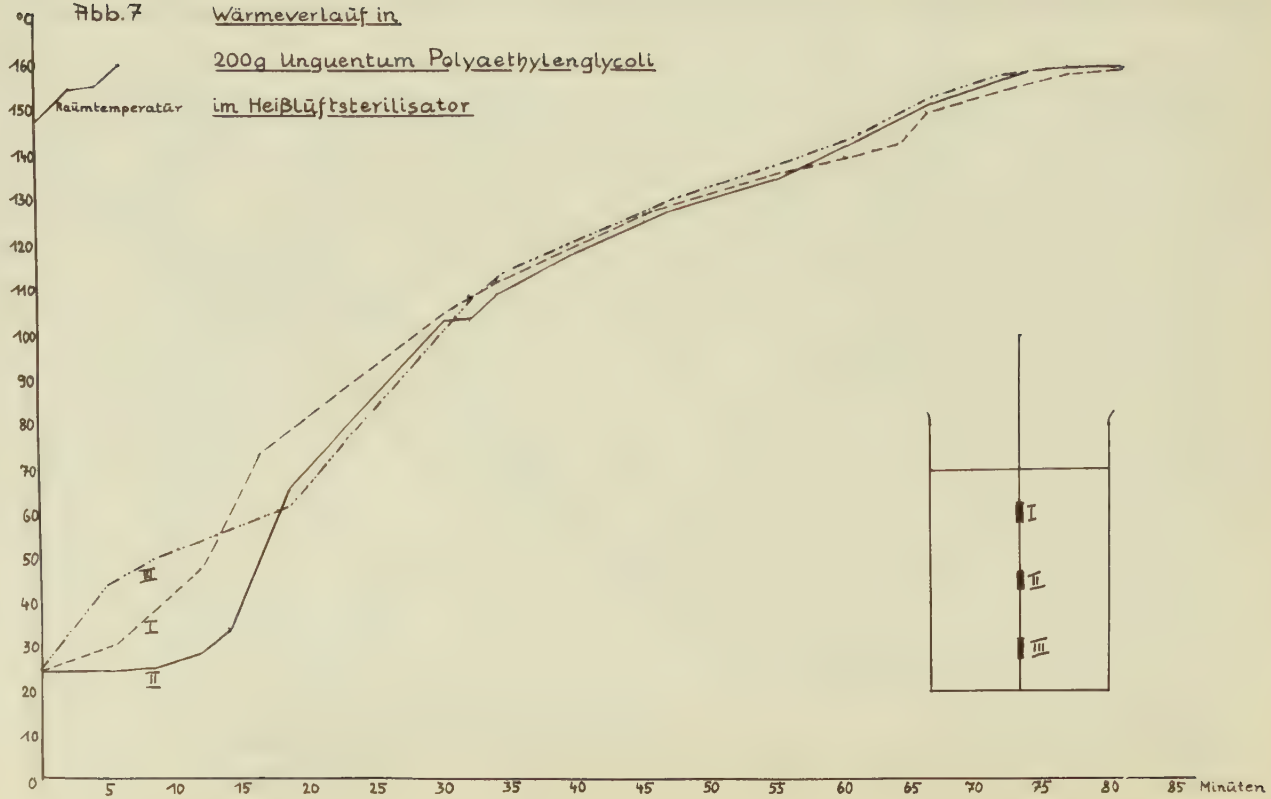
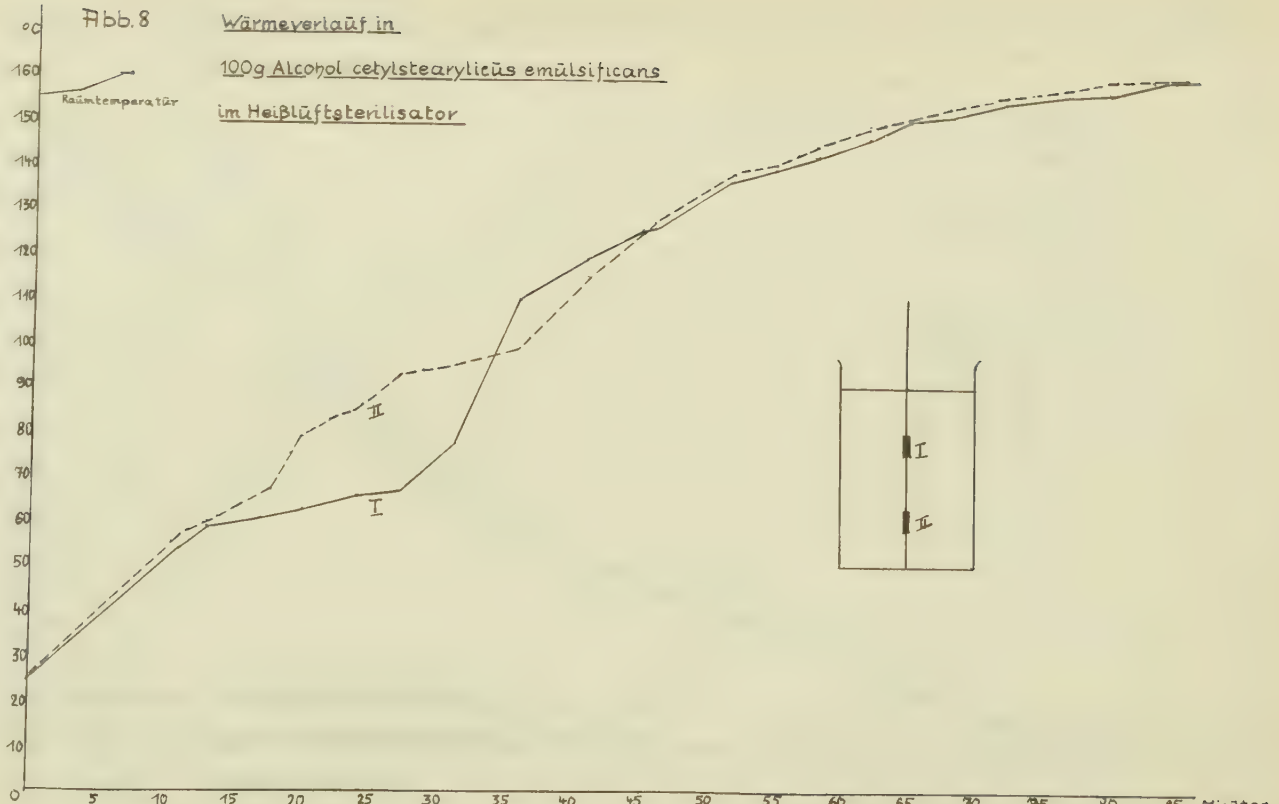


Abb. 8 Wärmeverlauf in

100g Alcohol cetylstearylicus emulsificans

im Heißluftsterilisator



3) Nachweis des Sterilisationseffektes

Nach der im 3. Nachtrag zum DAB 6 gegebenen Definition der Sterilisation muß das zu sterilisierende Gut von allen vermehrungsfähigen Keimen frei gemacht werden. Das am besten geeignete Testmateril zur Prüfung eines Sterilisationseffektes ist Sporenerde, die u. a. durch die Keime der Mesentericus-Subtilisgruppe, sowie die pathogenen anaeroben Sporenbildner repräsentiert wird (57). Durch sie wird die dritte Resistenzstufe der bei den Verfahren zur Keimtötung benutzten Testkeime bestimmt. (Die vierte und höchste Resistenzstufe wird durch die extrem hitzeresistenten Sporen thermophiler Keime bestimmt. Sie können sich zum Beispiel in Komposterde befinden, für die medizinische Entkeimung aber vernachlässigt werden (57).) Bei der in dieser Arbeit verwendeten Sporenerde handelte es sich um Sukkulentenerde des "Botanischen Garten" Berlins. Die darin enthaltenen Sporen hatten eine Resistenz von 24 Stunden gegen strömenden Dampf und von 10 bis 12 Minuten gegen gespannten Dampf von 120°C, vorausgesetzt, daß die anschließende Bebrütung der überlebenden Organismen bei 37°C stattfand. Um eine bakterielle "Verunreinigung" der Stoffe vorzunehmen, wie sie auch in praxi möglich wäre, wurde die Sporenerde im Mörser zu einem feinen Pulver zerrieben und in Anteilen von 0,25 Prozent gleichmäßig in der evtl. geschmolzenen Substanz verteilt. Die Mischung wurde in ein geeignetes Becherglas gefüllt, - bei Polyaethylenglycol-Sorbitanum oleinicum und Oleylium oleinicum jedoch in einen Erlenmeyerkolben - dieses mit einer doppelten Lage Filtrierpapier verdeckt und durch Bindfaden fest verschlossen. Nach erfolgter Wärmebehandlung wurden 1,5 ml der noch flüssigen, soweit als möglich abgekühlten Substanz mit steriler, etwas erwärmter Pipette vom Boden des Gefäßes entnommen und in 30 ml Nährlösung - für aerob wachsende Keime in eine 1-prozentige Traubenzuckerbouillon (1 Prozent Traubenzucker), zum Nachweis der anaeroben Keimflora in den von Heicken und Bellinger (10) empfohlenen und beschriebenen Cystein-Agar - übertragen. Mit einer Salbe oder Salbengrundlage wurden jeweils zwei Kölbchen jedes Nährbodens beschickt und in einem Wasserbade auf die folgende, zur Verteilung der Substanz im Nährboden notwendige Temperatur erwärmt:

Oleum Arachidis hydrogenatum	45°C
Polyaethylenglyk.-400-stearat	45°C
Polyaethylenglyc.-Sorbit. olein.	25°C
Oleylium oleinicum	25°C
Ungt. Polyaethylenglycoli	25°C
Ungt. emulsificans	68 bis 70°C
Alcohol cetylstearylic. emuls.	68 bis 70°C
Alcohol cetylstearylicus	63 bis 65°C
Ungt. Alcoholum Lanae	48 bis 50°C
Alcoholes Lanae	68 bis 70°C

Die daraufhin bis zum Erkalten der Nährlösung geschüttelten Kölbchen wurden 14 Tage lang bei 37°C aufbewahrt und während dieser Bebrütung erneut mehrmals geschüttelt. Anschließend wurden aus jedem Kölbchen mindestens drei Ausstriche auf Blutagar-Platten gemacht und die mit der klaren oder getrübten Traubenzuckerbouillon beimpften Platten 24 Stunden lang aerob, die mit Cystein-Agar beimpften 48 Stunden lang anaerob nach dem Verfahren von Fortner bebrütet. Um eine möglicherweise allein durch den oben geschilderten Vorgang zum Nachweis des Sterilisationseffektes eingetretene Abtötung der Sporen festzustellen, wurden zur Kontrolle mindestens drei Proben nicht sterilisierter Sporenerde-Substanz-Mischung wie die dem Sterilisationstest unterworfenen Stoffe geprüft. Bei sämtlichen Versuchen waren die hiervon erhaltenen Nährböden jedoch bewachsen, sodass es niemals der wiederholten Ausführung einer gesamten Versuchsreihe bedurfte.

4) Sterilisationsvorgang

Die zur Prüfung einer Keimtötung durch trockene Hitze ausgeführten Versuche erfolgten in einem Heraeus-Heißluftsterilisator ohne künstliche Luftumwälzung der Firma Heraeus GmbH. Hanau vom Typ RT 360 mit automatischer Temperaturregelung. Da die Steigezeit eine für den jeweiligen Heißluftsterilisator charakteristische Größe darstellt, fand sie in dieser Arbeit keine Berücksichtigung. Der Sterilisator wurde auf die erforderliche, bei den betreffenden Tests angegebene Temperatur eingestellt und erst, als diese an einem in den Sterilisationsraum ragenden Thermometer angezeigt

wurde, mit dem Untersuchungsmaterial beschickt. In der Regel wurden jeweils fünf Proben gleichzeitig getestet. Die in dieser Arbeit aufgezeichneten Zeitangaben umfassen demnach lediglich die aus Hinkezeit (Ausgleichszeit) und Abtötungszeit addierbare Sterilisationszeit. Ein kurzfristiger, durch das Einstellen der Substanzen und dem damit verbundenen Öffnen der Tür verursachter Temperaturrückgang war unvermeidbar. Um darüber hinaus ein Konstantbleiben der Temperatur im Sterilisationsraum zu gewährleisten, mußte die zum Schmelzen und Erhitzen der Substanzen verbrauchte Wärmemenge zunächst durch eine erhöhte Wärmezufuhr kompensiert werden. Dieses war leicht zu erreichen, indem der zur Temperaturregelung dienende Schalter des Sterilisators während der ersten halben Stunde in kurzen Zeitabständen auf 180°C eingestellt wurde, sodaß die im Sterilisationsraum herrschende Temperatur maximal um $\pm$ 3°C von der bei den Versuchen angegebenen differierte. Die Resultate der Untersuchungen sind in Tabelle 6) wiedergegeben. Jede Eintragung (+ oder -) symbolisiert die Durchführung einer Versuchsreihe.

Tabelle 6) Resultate der Prüfung einer Keimtötung in Salben und Salbengrundstoffen durch trockene Hitze.

a) bei 20 g Untersuchungsgut

Sterilisationszeit :	60 Minuten							
Temperatur in °C :	140		150		160		180	
	ae.	an.	ae.	an.	ae.	an.	ae.	an.
Oleum Arachidis hydrogenatum	+	+	-	-	--	--	-	-
Oleylium oleinicum	+	+	+	+	--	--	-	-
Ungt. Polyaethylenglycoli ..	+	+	-	-	--	--	-	-
Ungt. emulsificans	+	+	-	-	--	--	-	-
Alcohol cetylstearylic. emul.	+	+	-	-	--	--	-	-
Alcohol cetylstearylicus ...	+	+	-	-	--	--	-	-
Ungt. Alcoholum Lanae	+	+	-	-	--	--	-	-
Alcoholes Lanae	-	-	-	-	--	--	-	-

b) bei 100 g Untersuchungsgut

Sterilisationszeit :	60 Minuten		90 Minuten		120 Minuten	
Temperatur in °C :			160			
	ae.	an.	ae.	an.	ae.	an.
Oleum Arachidis hydrogenatum ...			+	+	----	----
Polyaethylenglykol-400-stearat..			-	-	----	----
Polyaethylenglycol-Sorb. oleinic.			-+	-+	----	----
Oleylium oleinicum			+	+	----	----
Ungt. Polyaethylenglycoli	+	+	-+	-+	----	----
Ungt. emulsificans	+	+	-	-	----	----
Alcohol cetylstearylic. emulsif.			-	-	----	----
Alcohol cetylstearylicus			-	-	----	----
Ungt. Alcohol. Lanae	+	+	-	-	----	----
Alcoholes Lanae			-	-	----	----

ae. = aerobe Bebrütung
an. = anaerobe Bebrütung
\+ = Wachstum
\- = kein Wachstum

Für jeweils 20 g Substanz reichte demnach eine Temperatur von 160°C während 60 Minuten aus, um Sterilität zu erreichen. Mit Ausnahme von Oleylium oleinicum konnten jeweils 20 g Substanz schon bei 150°C während 60 Minuten sterilisiert werden. Eine 20 g - Probe von Alcoholes Lanae war bereits bei 140°C während 60 Minuten steril. Die in Mengen von 100 g bei 160°C während 60 Minuten erhitzten Substanzen waren nicht steril. Durch eine Verlängerung der Einwirkungszeit auf 90 Minuten fand eine völlige Abtötung der Sporen lediglich bei Polyaethylenglykol-400-stearat, Ungt. emulsificans, Alcohol cetylstearylicus emulsificans, Alcohol cetylstearylicus, Ungt. Alcoholum Lanae und Alcoholes Lanae statt. Wie aus dem zuletzt genannten Resultat hervorgeht, war mit 90 Minuten eine "gewisse Grenze" der Schädigung der in dem Material enthaltenen Keime gegeben. Unter Berücksichtigung eines erforderlichen Sicherheitsfaktors und der Einheitlichkeit der Methodik wegen wurden weitere Sterilisationsversuche mit 100 g Untersuchungsgut bei 160°C nur während 120 Minuten durchgeführt. Aus vier Versuchsreihen war hervorgegangen, daß hierbei in jedem Falle Sterilität erreicht werden konnte.

Die Sterilisationsversuche mit feuchter Wärme erfolgten in einem elektrisch beheizten Expreß-Sterilisator Nr. 9500/1954, Hersteller: Fa. Hartmann, Berlin-Rudow, dessen Größe es erlaubte, alle bei einer Versuchsreihe zu prüfende Substanzen gleichzeitig zu testen. Die Zeitangaben waren auch bei diesen Versuchen mit der Sterilisationszeit identisch. Sie begann, als die zum Autoklaven gehörenden Meßgeräte die angegebene Temperatur und den dieser entsprechenden Überdruck anzeigten. Die Fallzeit betrug 10 bis 15 Minuten. Zunächst wurden die Substanzen in Mengen von 20 g bei 120°C (= 1 atü) während 60 Minuten, alsdann bei 134°C (= 2 atü) während 30 Minuten untersucht. Die Prüfung bei 134°C fand in einem kleineren mit Gas beheizten Autoklaven (Sikotopf) statt. Das Resultat der Untersuchungen ist in Tabelle 7) wiedergegeben.

Tabelle 7) Ergebnis der Sterilisationsversuche reiner Substanzen mit feuchter Wärme.

Sterilisationszeit :	60 Minuten		30 Minuten	
Temperatur in °C :	120		134	
	ae.	an.	ae.	an.
Oleum Arachidis hydrogenatum.	+++	+++	+-	+-
Oleylium oleinicum	-++	-++	+-	+-
Ungt. Polyaethylenglycoli ...	+++	+++	++	++
Ungt. emulsificans	-++	---	+-	--
Alcohol cetylstearylic. emuls.	++-	++-	++	++
Alcohol cetylstearylicus	---	---	--	--
Ungt. Alcoholum Lanae	-+-	-+-	-+	-+
Alcoholes Lanae	-++	+-+	+-	+-

ae. = aerobe Bebrütung
an. = anaerobe Bebrütung
\+ = Wachstum
\- = kein Wachstum

Wie aus der wiederholten Durchführung dieser Versuche zu ersehen war, konnte Sterilität nur bei Alcohol cetylstearylicus erreicht werden. Die Tatsache, dass die Keime die langen Einwirkungszeiten überlebt hatten, war auf die von Fetten ausgeübte Schutzwirkung auf Bakterien gegen Hitzeeinwirkungen zurückzuführen. Nach Angaben von Konrich (58) haben wasserfreie Fette etwa die gleiche keimtötende Wirkung wie Heißluft gleicher Temperatur. Deshalb wurden die Substanzen bei den folgenden Versuchen vor der Sterilisation, unmittelbar nach Einbringen der Sporenerde, mit destilliertem Wasser gleichmäßig durchmischt. Bei Oleylium oleinicum war die erforderliche gute Verteilung des Wassers in der Substanz nur zu erreichen, indem die Mischung zunächst in einer dicht verschlossenen Flasche kräftig geschüttelt und erst dann in den Erlenmeyerkolben gegossen wurde. Die in Tabelle 8) eingetragenen Resultate dieser bei 120°C (= 1 atü) ausgeführten Versuche lassen erkennen, dass die mit der dort beschriebenen Menge Wasser versehenen und während der angegebenen Zeit behandelten Stoffe mit Ausnahme von Ungt. Polyaethylenglycoli sterilisiert werden konnten.

Aus dem 10 Prozent Wasser enthaltenen, während 60 Minuten bei 120°C

getesteten Ungt. Polyaethylenglycoli war ebenfalls kein Keimwachstum mehr nachweisbar.

Tabelle 8) Ergebnisse der Sterilisationsversuche von 20 g mit Wasser gemischter Salben und Salbengrundstoffe im Autoklaven.

Sterilisationszeit:	60 Min.		60 Min.		40 Min.		30 Min.		20 Min.	
Temperatur in °C:					120					
Wasserzusatz in Prozent:	5				10					
	ae.	an.	ae.	an.	ae.	an.	ae.	an.	ae.	an.
Oleum Arachidis hydrogen.	-	-	--	--			-	-	-	-
Oleylium oleinicum	-	-	--	--			-	-	-	-
Ungt. Polyaethylenglycoli	+	+	--	--	+	+	+	+	+	+
Ungt. emulsificans	-	-	--	--			-	-	-	-
Alcohol cetylstearyl em..	-	-	--	--			-	-	-	-
Alcohol cetylstearylicus.	-	-	--	--			-	-	-	-
Ungt. Alcoholum Lanae ...	-	-	--	--			-	-	-	-
Alcoholes Lanae	-	-	--	--			-	-	-	-

ae. = aerobe Bebrütung
an. = anaerobe Bebrütung
\+ = Wachstum
\- = kein Wachstum

Bei den folgenden mit 100 g Untersuchungsgut bei 120°C im Autoklaven durchgeführten Versuchen sollten Sterilisationsmöglichkeiten nach Zusatz geringerer als oben angewandter Mengen Wasser getestet werden. Die zu prüfenden Salben oder Salbengrundlagen wurden daher mit 0,5 Prozent und, falls dadurch keine Sterilität zu erzielen war, mit 1-, 2-, 3- oder 5 Prozent Wasser gemischt. Wie aus den Bestimmungen des Wärmeverlaufes bei 100 g im Autoklaven getesteter Substanz hervorgegangen war, betrug die Ausgleichszeit acht bis neun Minuten. Addiert man zu dieser die Abtötungszeit, so ergibt sich eine Sterilisationszeit von 28 bis 29 Minuten. Die folgenden Versuche wurden daher bei gleichbleibenden Sterilisationszeiten von 30 Minuten durchgeführt. Aus den in Tabelle 9) aufgezeichneten Eintragungen der Resultate, von denen jede - wie bisher - die Durchführung einer Versuchsreihe repräsentiert, ging hervor, daß Unguentum Alcoholum Lanae und Alcoholes Lanae 0,5 Prozent, Oleum

Arachidis hydrogenatum, Unguentum emulsificans und Alcohol cetylstearylicus 1 Prozent, Polyaethylenglykol-400-stearat, Polyaethylenglycol-Sorbitanum oleinicum, Oleylium oleinicum und Alcohol cetylstearylicus emulsificans jeweils 3 Prozent Wasser enthalten mußten, um unter den geschilderten Bedingungen sterilisiert werden zu können.

Tabelle 9) Ergebnisse der Sterilisationsversuche von 100 g mit Wasser gemischter Salben und Salbengrundstoffe im Autoklaven.

Sterilisationszeit :	30 Minuten									
Temperatur in °C :	120									
Wasserzusatz in %:	0,5		1		2		3		5	
	ae.	an.	ae.	an.	ae.	an.	ae.	an.	ae.	an.
Oleum Arachidis hydr....	-+	-+	--	--						
			--	--						
			-	-						
Polyaethylengl.-400-st..	++	++	++	++	++	++	--	--	--	--
			--	--	++	++	--	--		
							-	-		
Polyaethylgl.-Sor.ol....	++	++	+-	+-	--	-+	--	--	--	--
					++	++	--	--		
							-	-		
Oleylium oleinicum	+	+	+	+	-+	-+	--	--	--	--
					+-	+-	--	--	--	--
					--	--	--	--		
							-	-		
Ungt. emulsificans	--	--	--	--						
	-+	--	--	--						
	+	-	-	-						
Alc.cetylstearyl.emul...	+	+	++	++	++	--	--	--	--	--
					--	--	--	--	--	--
Alc. cetylstearylic.....	+	+	--	--						
			--	--						
			-	-						
Ungt. Alcohol. Lanae ...	--	--	--	--						
	--	--	--	--						
	--	--								
Alcoholes Lanae	--	--	--	--						
	--	--								

ae. = aerobe Bebrütung

an. = anaerobe Bebrütung

\+ = Wachstum

\- = kein Wachstum

Abschließend wurde versucht, eine Menge von 100 g Ungt. Polyaethylenglycoli nach einem 10-prozentigen Wasserzusatz während 60 Minuten bei 120°C im Autoklaven zu sterilisieren. Drei derart durchgeführte Versuchsreihen ergaben ein negatives Resultat. Da die Beschaffenheit dieser Salbe ein Einbringen noch größerer Wassermengen nicht gestattet, wurde auf das weitere Suchen nach Möglichkeiten, sie im Autoklaven sterilisieren zu können, verzichtet, zumal eine Verlängerung der Einwirkungszeiten als unwirtschaftlich angesehen werden dürfte. In Tabelle 10) sind die zum Erreichen einer Sterilität der Salben und Salbengrundstoffe erforderlichen Bedingungen zusammengefaßt.

Tabelle 10) Die zur Erreichung der Keimfreiheit von jeweils 100 g mit 0,25 Prozent Sporenerde versehener Substanz erforderlichen Sterilisationsmethoden.

	Autoklav			Heißluft	
	Temperatur in °C	Zeit in Minuten	Der Substanz hinzugefügte Wassermenge	Temperatur in °C	Zeit in Minuten
Ol. Arachidis hydrogenatum	120	30	1 %	160	120
Polyaethylenglykol-400-st.	120	30	3 %	160	120
Polyaethylengl.-Sorb. ol..	120	30	3 %	160	120
Oleylium oleinicum	120	30	3 %	160	120
Ungt. Polyaethylenglycoli.				160	120
Ungt. emulsificans	120	30	1 %	160	120
Alcohol cetylstearylic.em.	120	30	3 %	160	120
Alcohol cetylstearylicus..	120	30	1 %	160	120
Ungt. Alcoholum Lanae.....	120	30	0,5 %	160	120
Alcoholes Lanae	120	30	0,5 %	160	120

D) Untersuchung der sterilisierten Salben und Salbengrundstoffe

Nachdem die zur Erreichung der Sterilität erforderlichen Methoden feststanden, interessierte die Frage, ob die Substanzen nach der geschilderten Erhitzung weiterhin den Vorschriften des 3. Nachtrages zum DAB 6 entsprachen. Zu diesem Zwecke war es nötig, die jeweilige Salbe oder Salbengrundlage den für sie in Tabelle 10) angegebenen Bedingungen zu unterwerfen und die aus ihrer anschließenden Untersuchung erhaltenen Resultate mit denen der entsprechenden unbehandelten Substanz zu vergleichen. Die wachsartigen Stoffe, Alcohol cetylstearylicus emulsificans, Alcohol cetylstearylicus und Alcoholes Lanae, wurden vor ihrer Untersuchung geraspelt und die kleinen Blättchen danach sorgfältig durchmischt. Die salbenartigen Stoffe konnten im Mörser gemischt, die beiden Flüssigkeiten in verschlossenen Flaschen geschüttelt werden.

Bei den folgenden Angaben ist unter der Abkürzung

"unbehandelt"	eine nicht sterilisierte, unter
"Autoklav"	eine bei 120°C (= 1 atü) während 30 Minuten mit gespanntem Dampf und unter
"Heißluft"	eine mit trockener Hitze bei 160°C während 120 Minuten sterilisierte Probe des jeweiligen Untersuchungsgutes

zu verstehen.

1. Oleum Arachidis hydrogenatum

Angaben aus dem 3. Nachtrag zum DAB 6: (Seite 305)	Ergebnisse der Untersuchungen von "unbehandelt"	"Autoklav" + 1% Wasser	"Heißluft"
Beschreibung:			
Fast weißes, weiches Fett, das im geschmolzenen Zustand in 1 cm dicker Schicht durchsichtig ist.	Entsprach dem 3. Nachtrag zum DAB 6.	Keine Veränderung gegenüber "unbehandelt".	Keine Veränderung gegenüber "unbehandelt".
Schmelzpunkt: (Steigschmelzpunkt) 36 bis 38°C.	37,5	38,0	36,0
	38,0	38,5	36,5
	38,5	38,0	35,5
	37,0	37,5	36,0
Mittelwert:	37,7	38,0	36,0
Wasseraufnahmevermögen:			
5 Teile Substanz müssen 1 Teil Wasser beim Verreiben aufnehmen.	positiv	positiv	positiv
Kennzahlen:			
Jodzahl: 63 bis 75.	66,5	64,7	64,9
	65,0	66,9	67,2
	68,4	69,0	67,4
Mittelwert:	66,7	66,9	66,5
Säurezahl: Höchstens 0,5.	0,08	0,11	0,11
	0,10	0,10	0,10
	0,12	0,12	0,12
Mittelwert:	0,30	0,33	0,33
Verseifungszahl:			
189 bis 195.	190,4	189,4	189,4
	189,3	189,2	189,2
Mittelwert:	189,8	189,3	189,3
Prüfung auf Reinheit:			
1. Verdorbenes Fett. (Verdorbenheitsreaktion nach Kreis)	negativ	negativ	negativ
2. Sesamöl.	negativ		
3. Baumwollsamen und Kapoköl.	negativ		

Untersuchungsergebnis

Die Resultate zeigen, dass Oleum Arachidis hydrogenatum sowohl nach einer Sterilisation im Autoklaven als auch nach einer Behandlung mit Heißluft den Forderungen des 3. Nachtrages zum DAB 6 genügte.

2. Polyaethylenglykol-400-stearat

Angaben aus dem 3. Nachtrag zum DAB 6: (Seite 347 bis 348)	Ergebnisse der Untersuchungen von "unbehandelt"	"Autoklav" + 3% Wasser	"Heißluft"
Beschreibung:			
Gelblich-weiße, in Wasser leicht dispergierbare Masse von salbenartiger Konsistenz und schwachem Geruch.	Entsprach dem 3. Nachtrag zum DAB 6.	Keine Veränderung gegenüber "unbehandelt".	Keine Veränderung gegenüber "unbehandelt".
Tropfpunkt: 26 bis 31 °C. (Durchzuführen mit dem Tropfpunktthermometer nach Ubbelhode)	28,8 28,5 27,0 28,0	28,5 28,0 28,0 28,5	28,8 28,4 28,0 28,4
Mittelwert:	28,1	28,3	28,4
Kennzahlen:			
Säurezahl: Höchstens 2.	0,99 0,99	1,16 1,17	1,13 1,11
Mittelwert:	0,99	1,17	1,12
Verseifungszahl: 88 bis 98.	94,3 93,4	92,8 91,5	94,0 93,9
Mittelwert:	93,9	92,2	94,0
Hydroxylzahl: 80 bis 105.	86,9 89,3	84,1 89,2	93,3 92,8
Mittelwert:	88,1	86,7	93,1
Prüfung auf Identität: (Nachweis als Dioxan.)	positiv	positiv	positiv

Prüfung auf Reinheit:

1. Reaktion der Lösung. (Prüflösung = Lösung von 1,0 g Substanz zu 10,0 ml Aethanol 90%) a) Keine Rotfärbung von 2,0 ml Prüflösung durch 2 Tropfen Phenolrotlösung:	gelb	gelb	gelb
b) Keine Rotfärbung von 2,0 ml Prüflösung durch 2 Tropfen Methylrotlsg.	orange	orange	orange
2. Schmelzpunkt der Fettsäure:			
Nicht unter 53,0°C.	53,0	53,5	53,5
	53,5	53,5	53,5
	54,0	53,0	53,5
Mittelwert:	53,5	53,3	53,5
Verbrennungsrückstand:			
Höchstens 0,2 Prozent.	0,13	0,14	0,14
	0,12	0,11	0,12
Mittelwert:	0,13	0,13	0,13

Untersuchungsergebnis

Polyaethylenglykol-400-stearat kann demnach sowohl im Heißluftsterilisator als auch im Autoklaven sterilisiert werden. Die untersuchten Proben entsprachen in jedem Falle den Forderungen des 3. Nachtrages zum DAB 6.

3. Polyaethylenglycol-Sorbitanum oleinicum

Angaben aus dem 3. Nachtrag zum DAB 6: (Seite 345)	Ergebnisse der Untersuchungen von "unbehandelt"	"Autoklav" + 3% Wasser	"Heißluft"
Beschreibung:			
Hellgelbe bis bräunlichgelbe, ölige Flüssigkeit von schwachem Geruch und schwach bitterem Geschmack. Konzentrierte Lösungen mit einem Gehalt von 50 bis 65% zeigen Gelbildung.	Entsprach dem 3. Nachtrag zum DAB 6.	Keine Veränderung gegenüber "unbehandelt".	Etwas dunkler gefärbt.
Dichte: 1,06 bis 1,10.	$1,081_5$	$1,082_2$	$1,080_5$
Viskosität:			
370 bis 480 cP bei 25,0°C.	470,3	553,6	447,4
Kennzahlen:			
Jodzahl: 19 bis 24.	22,1 21,8	21,9 21,7	23,9 22,5
Mittelwert:	22,0	21,8	23,2
Säurezahl: Höchstens 2.	1,5 1,4	1,5 1,6	1,7 1,7
Mittelwert:	1,5	1,6	1,7
Verseifungszahl: 45 bis 60.	51,5 49,6	48,2 52,0	52,6 50,3
Mittelwert:	50,6	50,1	51,5
Hydroxylzahl: 68 bis 83.	78,7 78,8 78,9	74,9 73,2 75,6	76,6 70,7 70,4
Mittelwert:	78,8	74,6	72,6
Identität:			
A. Durch Löslichkeitsänderung in der Hitze.	positiv	positiv	positiv
B. Durch Opaleszenz.	positiv	positiv	positiv
C. Nachweis als Dioxan.	positiv	positiv	positiv

Prüfung auf Reinheit:

1. Farbe: Substanz darf nicht stärker gefärbt sein als das gleiche Volumen einer Mischung von 3,30 ml Eisen(III)-chloridlösung, 0,90 ml Kobalt(II)-chloridlösung und 1,00 ml Salzsäure, etwa 1-prozentig.	heller	heller	fast gleich
2. Reaktion: Prüflösung = Lösung von 0,50 g Substanz zu 10,0 ml.			
a) Keine Rotfärbung von 2 ml Prüflösung durch 2 Tropfen Phenolrotlösung.	gelb	gelb	gelb
b) Keine Rotfärbung von 2 ml Prüflösung durch 2 Tropfen Methylrotlösung.	orange	orange	orange
c) Potentiometrische pH-Bestimmung (pH zwischen 4,2 und 8,4).	4,5	4,3	4,3
3. Trocknungsverlust: Höchstens 3,0 Prozent.	2,9	5,3	1,5
4. Verbrennungsrückstand: Höchstens 0,15 Prozent.	0,06 0,03	0,05 0,02	0,01 0,01
Mittelwert:	0,05	0,04	0,01

Zur Viskositätsbestimmung:

Die Messungen der Viskosität erfolgten unter Verwendung eines mit einem Ultra-Thermostaten verbundenen Höppler-Viskosimeters. Der Mittelwert von jeweils fünf Bestimmungen, deren maximale Abweichungen $\pm$ 0,3 Sekunden betrugen, wurde als Fallzeit der Kugel angesehen.

Zur Potentiometrischen pH-Bestimmung:

Die Bestimmung der pH-Werte mit einem Potentiometer ist im 3. Nachtrag zum DAB 6 nicht vorgeschrieben. Sie erfolgte hier, wie auch bei einigen der nachfolgend beschriebenen Untersuchungen, um eine Aussage über die tatsächlich vorhandenen pH-Werte der Prüflösung machen zu können, die in diesem Falle zwischen 4,2 und 8,4 liegen durften, wie aus den vorgeschriebenen Indikatoren zu ersehen war. Als Potentiometer diente ein Metrohm Präzisionsmodell, Typ E 187, mit kombinierter Glaselektrode.

Untersuchungsergebnis:

Polyaethylenglycol-Sorbitanum oleinicum ist nach beiden Verfahren sterilisierbar, da aufgrund der gefundenen Resultate nicht von einer Zerstörung des Emulgators gesprochen werden kann. Die Viskosität der Substanz wurde durch beide Sterilisationsmethoden stark verändert. Bei der im Autoklaven behandelten Probe lag sie, bedingt durch den Zusatz von Wasser, weit über dem zulässigen Höchstwert, bei der mit trockener Heißluft behandelten Probe war ihr Wert vermindert, blieb jedoch noch innerhalb der vom 3. Nachtrag festgesetzten Grenzen. Der Trocknungsverlust überschritt bei "Autoklav" die zulässigen 3 Prozent, was ebenfalls auf den Zusatz von Wasser zurückzuführen ist. Die der Heißluftsterilisation unterworfene Probe hatte einen dunkleren Farbton angenommen.

4. Oleylium oleinicum

Angaben aus dem 3. Nachtrag zum DAB 6: (Seite 310 bis 311)	Ergebnisse der Untersuchungen von "unbehandelt"	"Autoklav" + 3% Wasser	"Heißluft"
Beschreibung:			
Schwach gelbliches, klares Öl von charakteristischem Geruch und Geschmack. Es trübt sich beim Abkühlen unter 10°C und erstarrt unter 5°C zu einer salbenartigen Masse.	Entsprach dem 3. Nachtrag zum DAB 6.	Getrübt.	Keine Veränderung gegenüber "unbehandelt".
Dichte: 0,860 bis 0,880.	$0,8686_8$	$0,8710_8$	$0,8686_8$
Brechungsindex:			
$n_D^{20°}$ = 1,464 bis 1,466.	1,4640	1,4642	1,4648
Viskosität: 25 bis 30 cP.	28,5	28,7	28,7
Kennzahlen:			
Jodzahl: 75 bis 90.	89,0 88,7 87,2	89,4 88,3 88,6	88,7 87,9 89,1
Mittelwert:	88,3	88,1	88,6
Säurezahl: Höchstens 2.	0,72 0,76 0,73	0,72 0,75 0,78	0,77 0,77 0,75
Mittelwert:	0,74	0,75	0,76
Verseifungszahl:			
100 bis 115.	110,2 110,0 109,9	112,2 112,0 112,3	112,5 109,2 109,9
Mittelwert:	110,0	112,2	109,9
Hydroxylzahl:			
Höchstens 15.	5,0 5,1	4,0 4,2	4,2 4,3
Mittelwert:	5,1	4,1	4,3

Zur Bestimmung des Brechungsindexes

Die Feststellung der Brechungsindizes erfolgte mit einem Abbé-Refraktometer, das an einen Ultrathermostaten angeschlossen war.

Zur Bestimmung der Viskosität

Die Viskositätsmessungen wurden in der für Polyaethylenglycol-Sorbitanum oleinicum geschilderten Weise, jedoch bei der hier vorgeschriebenen Temperatur von 20,0°C durchgeführt.

Untersuchungsergebnis

Oleylium oleinicum kann nach beiden Methoden sterilisiert werden. Die aufgrund des Zusatzes von Wasser bei der im Autoklaven sterilisierten Probe eingetretene Trübung war unvermeidbar. Sollte diese bei der Verwendung des Ölsäureoleylesters stören, so ist die zugesetzte Wassermenge durch ein Erwärmen der Substanz auf 100°C nach Schluß der Sterilisation zu entfernen.

5. Unguentum Polyaethylenglycoli

Angaben aus dem 3. Nachtrag zum DAB 6 (Seite 431), zum Teil unter Polyaethylenglycola:(Seite 339 bis 341)	Ergebnisse der Untersuchungen von "unbehandelt"	"Heißluft"
Beschreibung:	Gut streichbare Salbe von schwachem Geruch.	Keine Veränderung gegenüber "unbehandelt".
Prüfung auf Identität:		
(Nachweis als Dioxan)	positiv	positiv
Prüfung auf Reinheit:		
1. Farbe: Die Lösung von 1,25 g Substanz in 5,0 ml Wasser darf nicht stärker gefärbt sein, als das gleiche Volumen einer Mischung von 0,50 ml Eisen(III)-chloridlösung und 49,5 ml Salzsäure, etwa 1-prozentig.	gleich Probelösung	gleich Probelösung
2. Reaktion der Lösung: (Prüflösung = Lösung von 1,0 g Substanz zu 10,0 ml)		
a) Keine Blaufärbung von 2,0 ml Prüflösung durch 1 Tropfen Bromthymolblaulösung.	gelb	gelb
b) Keine Rotfärbung von 2,0 ml Prüflösung durch 1 Tropfen Methylorangelösung.	gelb	gelb
c) Potentiometrische pH-Bestimmung: (pH 3,1 bis 7,6).	4	4
3. Sauer reagierende Verunreinigungen.	negativ	negativ
4. Chloridionen: Höchstens 0,04 Prozent Cl^-.	weniger	weniger
5. Reduzierende Verunreinigungen. (Nachweis mit Triphenyltetrazoliumchloridlösung.)	negativ	negativ
6. Wassergehalt: Höchstens 2 Prozent.	1,43 1,36	0,91 0,89
Mittelwert:	1,40	0,90

7. Sulfatasche: Höchstens 0,15 Prozent.	0,08	0,09
Kennzahlen:		36,3
Erstarrungspunkt: (nach DAB 6)	37,1 36,6 37,0	36,5 36,5 36,0
Mittelwert:	36,9°C	36,3°C
Hydroxylzahl:	220,3 217,8	212,2 210,4
Mittelwert:	218,1	211,3

Zur Bestimmung des Wassergehaltes:

Die Bestimmung des Wassergehaltes erfolgte mit der auf Seite 37 beschriebenen Karl Fischer-Methode.

Untersuchungsergebnis

Eine Sterilisation der Polyaethylenglykolsalbe durch trockene Hitze ist möglich. Das sterilisierte Präparat entsprach den Forderungen des 3. Nachtrages zum DAB 6.

6. Unguentum emulsificans

Angaben aus dem 3. Nachtrag zum DAB 6: (Seite 428)	Ergebnisse der Untersuchungen von: "unbehandelt"	"Autoklav" + 1% Wasser	"Heißluft"
Beschreibung:			
Weiche Salbe von schwachem, charakteristischem Geruch.	Entsprach dem 3. Nachtrag zum DAB 6.	Keine Veränderung gegenüber "unbehandelt".	Deutlich braun gefärbt, körnig.
Hydroxylzahl:			
55 bis 70.	61,5 58,3	62,8 63,4	61,9 60,6
Mittelwert:	59,9	63,1	61,3
Prüfung auf Identität:			
Nachweis des Schwefelsäureesters.	positiv	positiv	positiv
Prüfung auf Reinheit:			
Anschüttelung mit Wasser muß gegen Lackmus neutral reagieren.	neutral	neutral	sauer
Potentiometrische pH-Bestimmung einer Anschüttelung von 1,0 g Substanz zu 10,0 ml Wasser. (pH 5 bis 8)	5,1	5,1	2,6

Untersuchungsergebnis

Unguentum emulsificans kann im Autoklaven sterilisiert werden, da die mit gespanntem Dampf entkeimte Substanz den Forderungen des 3. Nachtrages zum DAB 6 entsprach. Bei der Sterilisation mit trockener Hitze wurde der in der Salbe enthaltene Emulgator zerstört und die Salbe demzufolge unverwendbar.

7. Alcohol cetylstearylicus emulsificans

Angaben aus dem 3. Nachtrag zum DAB 6: (Seite 113 bis 114)	Ergebnisse der Untersuchungen von "unbehandelt"	"Autoklav" + 3% Wasser	"Heißluft"
Beschreibung:			
Feste, mit warmem Wasser emulgierbare Masse von schwachem, aber charakteristischem Geruch und Geschmack.	Entsprach dem 3. Nachtrag zum DAB 6.	Keine Veränderung gegenüber "unbehandelt".	Deutlich braun gefärbt.
Prüfung auf Identität:			
Nachweis des Schwefelsäureesters.	positiv	positiv	positiv
Prüfung auf Reinheit:			
Reaktion der Lösung. Anschüttelung mit Wasser muß gegen Lackmus neutral reagieren.	neutral	neutral	sauer
Potentiometrische pH-Bestimmung einer Anschüttelung von 1,0 g Substanz zu 10,0 ml Wasser. (pH 5 bis 8)	5,9	5,9	2,3
Gehaltsbestimmung:			
a) Freie Fettalkohole: Mindestens 90,0 Prozent.	90,9 90,3	90,4 90,5	95,5 95,4
Mittelwert:	90,6	90,5	95,5
b) Cetylstearylschwefelsaures Natrium: Mindestens 7,0 Prozent.	8,2 8,3	8,3 8,2	2,2 2,0
Mittelwert:	8,3	8,3	2,1

Untersuchungsergebnis

Alcohol cetylstearylicus emulsificans läßt sich mit Wärme nur im Autoklaven sterilisieren. Neben einer Braunfärbung der Substanz und ihrem niedrigen pH-Wert ließ besonders die durchgeführte Gehaltsbestimmung eindeutig eine Zerstörung des Schwefelsäureesters bei der Sterilisation mit trockener Hitze erkennen.

8. Alcohol cetylstearylicus

Angaben aus dem 3. Nachtrag zum DAB 6: (Seite 111 bis 112)	Ergebnisse der Untersuchungen von "unbehandelt"	"Autoklav" + 1% Wasser	"Heißluft"
Beschreibung:			
Weiße bis schwach gelbliche, wachsartige Masse, die beim Erwärmen zu einer farblosen bis schwach gelblichen, klaren Flüssigkeit von schwachem, aber charakteristischem Geruch und Geschmack schmilzt.	Entsprach dem 3. Nachtrag zum DAB 6.	Keine Veränderung gegenüber "unbehandelt".	Keine Veränderung gegenüber "unbehandelt".
Erstarrungstemperatur,			
gemessen am rotierenden Thermometer: 48 bis 52°C.	49,5	50,5	50,0
	49,5	50,0	49,5
	49,5	50,5	50,0
	50,0	50,5	49,5
Mittelwert:	49,8	50,4	49,8
Kennzahlen:			
Säurezahl: Höchstens 1.	0,12	0,13	0,16
	0,11	0,12	0,15
Mittelwert:	0,12	0,13	0,16
Verseifungszahl: Höchstens 2.	0,44	0,44	0,31
	0,14	0,14	0,14
Mittelwert:	0,29	0,29	0,23
Hydroxylzahl: 200 bis 220.	216	214	215
	218	214	218
	219	215	213
Mittelwert:	218	214	215

Untersuchungsergebnis

Alcohol cetylstearylicus kann nach beiden Methoden sterilisiert werden, da das Produkt in jedem Falle den Forderungen des 3. Nachtrages zum DAB 6 genügte.

9. Unguentum Alcoholum Lanae

Angaben aus dem 3. Nachtrag zum DAB 6: (Seite 425)	Ergebnisse der Untersuchungen von: "unbehandelt"	"Autoklav" + 0,5% Wasser	"Heißluft"
Beschreibung:			
Gelblich-weiße bis gelbliche, weiche Salbe von schwachem Geruch.	Entsprach dem 3. Nachtrag zum DAB 6.	Keine Veränderung gegenüber "unbehandelt".	Etwas dunkler gefärbt, etwas stärkerer Geruch als "unbehandelt".
Gehaltsbestimmung:			
Gehalt an Wollwachsalkoholen: Mindestens 1,68 Prozent mit Digitonin fällbare Wollwachsalkohole, berechnet als Cholesterin.	1,69	1,72	1,71
	1,76	1,72	1,74
	1,73	1,71	1,70
Mittelwert:	1,73	1,72	1,72

Untersuchungsergebnis

Unguentum Alcoholum Lanae kann nach beiden Verfahren sterilisiert werden. Sowohl das im Autoklaven erhitzte wie auch das mit Heißluft sterilisierte Präparat entsprach den Forderungen des 3. Nachtrages zum DAB 6.

10. Alcoholes Lanae

Angaben aus dem 3. Nachtrag zum DAB 6: (Seite 115 bis 116)	Ergebnisse der Untersuchungen von "unbehandelt"	"Autoklav" + 0,5% Wasser	"Heißluft"
Beschreibung:			
Hellgelbe bis bräunlichgelbe, wachsartige Masse von schwachem Geruch. Die Substanz erweicht beim Erwärmen und zeigt nach längerer Lagerung eine glatte, glänzende Oberfläche.	Entsprach dem 3. Nachtrag zum DAB 6.	Keine Veränderung gegenüber "unbehandelt".	Etwas dunkler gefärbt, etwas stärkerer Geruch als "unbehandelt".
Tropfpunkt: 67 bis 72°C.	68,0 69,0 68,0 70,0	70,5 71,0 70,0 71,0	70,0 69,5 70,5 69,5
Mittelwert:	68,7	70,6	69,8
Kennzahlen:			
Säurezahl: Höchstens 2.	0,40 0,30 0,43	0,35 0,37 0,47	0,43 0,35 0,49
Mittelwert:	0,38	0,40	0,42
Verseifungszahl: Höchstens 12.	6,8 7,3	7,5 7,1	7,0 7,0
Mittelwert:	7,1	7,3	7,0
Hydroxylzahl: 110 bis 130.	127,3 128,1	127,8 123,5	129,7 122,4
Mittelwert:	127,7	125,7	126,1
Prüfung auf Identität:			
Liebermann-Burchard-Reaktion zum Nachweis von Sterinen.	positiv	positiv	positiv
Prüfung auf Reinheit:			
1. Alkalisch reagierende Verunreinigungen:	negativ	negativ	negativ

2. Trocknungsverlust:			
Höchstens 0,3 Prozent.	0,29	0,42	0,19
	0,27	0,40	0,16
Mittelwert:	0,28	0,41	0,17
3. Verbrennungsrückstand:			
Höchstens 0,1 Prozent.	0,02	0,02	0,03
	0,02	0,03	0,04
Mittelwert:	0,02	0,03	0,04
Gehaltsbestimmung:			
Mindestens 28,0 Prozent mit Digitonin fällbare Wollwachsalkohole, berechnet als Cholesterin.	29,5	29,0	28,7
	29,1	27,5	28,6
	29,6	29,5	28,3
Mittelwert:	29,4	28,7	28,5
Peroxydzahl:			
Nach Angaben aus dem Kommentar zum 3. Nachtrag nicht höher als 1.	7,8		
	7,9	8,0	4,9
	7,1	7,8	5,0
	7,5	7,4	5,4
Mittelwert:	7,6	7,7	5,1

Zur Bestimmung der Peroxydzahl

Wollwachsalkohole unterliegen nach Gstirner (9) einer allmählichen Oxydation, bei der sich zunächst Peroxyde bilden. Nach anderen Autoren (59) ergibt sich eine hohe Peroxydzahl des Wollfettes aus dem oxydativen Bleichverfahren, das angewandt wird, um ein möglichst hellfarbiges Wollfett zu erhalten. In der vorliegenden Arbeit interessierte lediglich, ob die Bildung von Peroxyden bei den durchgeführten Sterilisationen begünstigt würde. Daher wurde auf die Untersuchung weitere Handelsmuster mit einem unter Umständen niedrigeren, den Forderungen des Kommentars zum 3. Nachtrag entsprechenden Peroxydgehalt verzichtet. Nach Mitteilung des Deutschen Arzneiprüfungs-Institutes lassen die bei der verwendeten Probe gefundenen Werte noch auf ein einigermaßen frisches Präparat schließen, da eine dort vorgenommene Prüfung mehrerer Handelsmuster bedeutend

höhere Peroxydwerte ergeben hatte. Neuwald (60) fand bei der Prüfung von Wollwachsalkoholen (3.Nachtrag zum DAB 6) sogar Peroxydzahlen von 260 . Die Durchführung der Untersuchungen war jedoch unerläßlich, da die Anwesenheit von Peroxyden in Salben zu Inkompatibilitäten mit oxydationsempfindlichen Arzneistoffen (Antibiotica, Hydrocortisone, Vitamine) sowie zu Reizungen der Schleimhäute, zum Auftreten von Allergien und Ekzemen führen kann (61).

Unter der Peroxydzahl, deren Bestimmung nach Vorschrift der Helv. Add. 1955 durchgeführt wurde, ist die Anzahl ml 0,002 n-Natriumthiosulfatlösung zu verstehen, die verbraucht werden, um das von 1 g Substanz aus Jodwasserstoff freigesetzte Jod zu reduzieren. Um die Möglichkeiten eines einwandfreien Vergleiches zu haben, wurden die Proben aus der Mitte der in einer 100 g-Salbenkruke erstarrten, zuvor bis zum Erkalten gemischten Substanz entnommen.

Untersuchungsergebnis

Da ein Anstieg der Peroxydzahl während der Sterilisation nicht zu beobachten war und die aus den erhitzten Proben sich ergebenen weiteren Daten, mit Ausnahme des durch den Zusatz von Wasser bedingten höheren Trocknungsverlustes bei "Autoklav", keine wesentlichen Veränderungen zeigten, sind für Alcoholes Lanae beide Sterilisationsmethoden anwendbar.

VII Auswertung der Versuchsergebnisse

Aus den zur Erreichung einer Sterilität gefundenen Bedingungen und den Ergebnissen der an den Sterilisationsprodukten ausgeführten chemischen und physikalisch-chemischen Untersuchungen resultieren die in Tabelle 11) zusammengefaßten Sterilisationsmöglichkeiten der geprüften Salben und Salbengrundstoffe. Es muß jedoch die Tatsache berücksichtigt werden, daß die sterilisierten salbenförmigen Produkte ihre Geschmeidigkeit und Streichfähigkeit analog einer aus der Schmelze erstarrten Salbe verlieren. Die notwendige weiche Konsistenz aber kann durch mechanische Einwirkungen, wie sie zum Beispiel bei dem Einbringen des Arzneistoffes erforderlich sind, zurückgewonnen werden. In jedem Falle muß die weitere Verarbeitung des sterilisierten Stoffes unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Zur Verhinderung einer nachträglichen Infektion, wie sie insbesondere während des Gebrauches der Salben denkbar ist, erscheint es ratsam, diese Präparate in sterile Tuben oder in sterile kleinere Kruken abzufüllen (20).

Die von Dolder (62) entwickelten Augensalbe-Ampullen ermöglichen es, sterilisierte Salben einfach und direkt in das verletzte Auge zu bringen.

Tabelle 11)

Möglichkeiten einer Hitzesterilisation der untersuchten Salben und Salbengrundstoffe

a) Im Autoklaven:

Substanz	Der Substanz hinzuzufügende Wassermenge	Temperatur/Zeit	Bemerkungen
Oleum Arachidis hydrogenatum	1 %	120°C 30 Minuten	
Polyaethylenglykol-400-stear.	3 %	120°C 30 Minuten	
Polyaethylengl.-Sorbitan.ol.	3 %	120°C 30 Minuten	Viskositätserhöhung, Erhöhung des Trocknungsverlustes.
Oleylium oleinicum	3 %	120°C 30 Minuten	Trübung der Substanz.
Ungt. Polyaethylenglycoli			
Ungt. emulsificans	1 %	120°C 30 Minuten	
Alcohol cetylstearylicus em.	3 %	120°C 30 Minuten	
Alcohol cetylstearylicus	1 %	120°C 30 Minuten	
Ungt. Alcoholum Lanae	0,5 %	120°C 30 Minuten	
Alcoholes Lanae	0,5 %	120°C 30 Minuten	Erhöhung des Trocknungsverlustes.

b) Mit Heißluft:

Substanz	Temperatur/Zeit	Bemerkungen
Oleum Arachidis hydrogenatum	160°C 120 Minuten	
Polyaethylenglykol-400-stear.	160°C 120 Minuten	
Polyaethylengl.-Sorbitan.ol.	160°C 120 Minuten	Viskositätserniedrigung, dunklerer Farbton.
Oleylium oleinicum	160°C 120 Minuten	
Ungt. Polyaethylenglycoli	160°C 120 Minuten	
Ungt. emulsificans		Zerstörung des Emulgators.
Alc.cetylstearylic.emulsif.		Zerstörung
Alc. cetylstearylicus	160°C 120 Minuten	
Ungt. Alcoholum Lanae	160°C 120 Minuten	Dunklerer Farbton, stärkerer Geruch.
Alcoholes Lanae	160°C 120 Minuten	Dunklerer Farbton, stärkerer Geruch.

Zusammenfassung

Es sollte in Hinblick auf ein DAB 7 untersucht werden, inwieweit Möglichkeiten einer Hitzesterilisation von zehn seit Inkrafttreten des 3. Nachtrages zum DAB 6 offizinellen Salben und Salbengrundstoffen bestehen.

Aus der in dieser Arbeit geschilderten Mannigfaltigkeit der Anwendung ging hervor, dass der Apotheker gegebenenfalls in der Lage sein muß, diese Substanzen in seinem Laboratorium zu sterilisieren. Denn, wenn auch die industrielle Herstellung der meisten Ausgangsstoffe unter Bedingungen erfolgt, die das Vorhandensein von lebenden Mikroorganismen ausschließen, ist während des Versandes und der Weiterverarbeitung damit zu rechnen, dass Mikroorganismen aller Art in die Substanzen gelangen.

Die durchgeführten Untersuchungen erstreckten sich auf Oleum Arachidis hydrogenatum, Polyaethylenglykol-400-stearat, Polyaethylenglycol-Sorbitanum oleinicum, Oleylium oleinicum, Unguentum Polyaethylenglycoli, Unguentum emulsificans, Alcohol cetylstearylicus emulsificans, Alcohol cetylstearylicus, Unguentum Alcoholum Lanae und Alcoholes Lanae.

Das mit Sporenerde versehene und dadurch künstlich verunreinigte Untersuchungsgut wurde in einem auf die entsprechende Temperatur vorgewärmten Heißluftsterilisator und im Autoklaven auf die Möglichkeiten einer Sterilisation getestet. Die in Mengen von jeweils 100 g geprüften Salben und Salbengrundstoffe konnten im Heißluftsterilisator bei 160°C während 120 Minuten (Sterilisierzeit) von vermehrungsfähigen Keimen befreit werden. Zur erfolgreichen Sterilisation im Autoklaven war es dagegen erforderlich, die Substanzen vor der Entkeimung mit einer bestimmten Wassermenge zu mischen. Mit Ausnahme der Polyaethylenglykol-Salbe ließen sich jeweils 100 g der wasserhaltigen Präparate bei 120°C (= 1 atü) während 30 Minuten (Sterilisierzeit) sterilisieren.

Eine Untersuchung über den Einfluß dieser Sterilisationsverfahren auf die chemischen und physikalischen Eigenschaften des Sterilisationsgutes ergab:

Die Anwendung von Heißluft ist für Unguentum emulsificans und Alcohol cetylstearylicus emulsificans ungeeignet, da der in ihnen enthaltene Emulgator, Natrium cetylstearylosulfuricum, zerstört wurde. Bei Polyaethylenglycol-Sorbitanum oleinicum trat eine Verminderung der Viskositätswerte ein.

Aufgrund des zur Sterilisation im Autoklaven erforderlichen Zusatzes von Wasser lagen die Werte des Trocknungsverlustes bei Alcoholes Lanae und Polyaethylenglycol-Sorbitanum oleinicum, bei letzterem auch die Werte der Viskosität über den vom 3. Nachtrag zum DAB 6 geforderten Grenzen. Oleylium oleinicum wurde durch das hinzugefügte Wasser getrübt.

Literaturverzeichnis

1) Deutsches Arzneibuch, 6. Ausgabe, S. 732, R. v. Deckers Verlag, Berlin, 1926

2) H. BÖHME u. H. WOJAHN, Deutsches Arzneibuch, 6. Ausgabe, 3. Nachtrag, Kommentar, Wissenschaftliche Verlagsgemeinschaft Stuttgart, Govi-Verlag Frankfurt/Main, 1959.

3) F. GSTIRNER, Einführung in moderne Salbengrundlagen, Pharm. Zeitg. 105, 1438 (1960)

4) F. GSTIRNER u. S. N. TJIOOK, Rheologische Untersuchungen an Salben und Salbengrundlagen, Pharm. Zeitg. 106, 1312 (1961)

5) F. NEUWALD, Salben und Salbengrundlagen im 3. Nachtrag zum DAB 6, Pharm. Zeitg. 104, 957 (1959)

6) R. JARETZKY, Lehrbuch der Pharmakognosie S. 67, F. Vieweg & Sohn, Braunschweig, 1949

7) G. ZINNER, Die Salben und Salbengrundlagen des 3. Nachtrags zum DAB 6 und ihre Untersuchung, Pharm. Zeitg. 105, 359 (1960)

8) W. MERZ, Die Salbentabelle, Dtsch. Apotheker-Ztg. 100, 433 (1960)

9) F. GSTIRNER u. A. BLESZ, Über die Wollwachsalkoholsalbe und die emulgierende Salbe des 3. Nachtrages zum DAB 6, Arch. Pharm. 295, Mitteilungen, 197 (1962)

10) K. HEICKEN u. H. BELLINGER, Experimentelle Untersuchungen zum Catgutproblem, Ztbl. f. Bakt. Orig. 184, 493 (1962)

11) F. GSTIRNER, Grundstoffe und Verfahren der Arzneizubereitung, S. 662, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1960

12) L. MIDDENDORF, Polyaethylenoxyde als Arzneistoffträger, Pharm. Ind. 16, 87 (1954)

13) CHR. EBERHARTINGER, Erfahrungen bei der Anwendung moderner Salben in der Dermatotherapie, Med. Mschr. 17, 718 (1963)

14) G. NIEBAUER, Pharmakologie und Anwendungsweise der Salben, Oesterr. Apotheker-Ztg. 16, 277 (1962)

15) F. NEUWALD, Oberflächenaktive Stoffe als offizielle Hilfsmittel in der Salbenbereitung, Pharm. Zeitg. 105, 1358 (1960)

16) Monographie-Entwürfe für ein DAB 7, 4. Veröffentlichung, Deutscher Apotheker Verlag, Govi-Verlag, S. 16, 1964

17) E. ULLMANN, Neuere Gesichtspunkte bei der Prüfung von Salben, Pharm. Zeitg. 108, Stud. Forum, 27 (1963)

18) H. VOGT, Salben, Salbenhilfsstoffe und Salbengrundlagen im 3. Nachtrag zum DAB 6, Pharm. Zeitg. 107, 535 (1962)

19) G. F. KITCHEN u. E. W. CLARK, Wollfett, Wollfettalkohole und wasserlösliches Wollfett in der pharmazeutischen Praxis, Pharm. Ind. 22, 5 (1960)

20) B. SCHMIDT, Die bakterielle Verunreinigung von Arzneimitteln, ihre Bedeutung und ihre Verhütung, Dtsch. Apotheker-Ztg. 97, 961 (1957)

21) G. B. MIRECKE, Bakteriologische Untersuchungen von Augensalben, Kl. Mbl. Augenheilkunde 118, 606 (1951)

22) J. GÖRTZEN, Die Wirkung der in der Medizin gebräuchlichen Öle und Salbengrundlagen insbesondere des Lebertrans auf die Entwicklung von Keimen, Zbl. f. Bakt. Orig. 134, 169 (1935)

23) F. GSTIRNER, Grundstoffe und Verfahren der Arzneizubereitung, S. 250, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1960

24) R. W. VANDER WYK u. A. E. GRANSTON, A Bacteriological Study of Ophtalmic Ointments, J. Am. Pharm. Assoc. Scientific 47, 193 (1958)

25) G. RICHTER, Beitrag zum Problem der Sterilisation ophthalmologischer Lösungen, Kl. Mbl. Augenheilkunde 126, 292 (1955)

26) F. NEUWALD, Untersuchungen über antimikrobielle Zusätze in Augentropfen, Arch. Pharm. 292/64, 101 (1959)

27) K. STEIGER, Keimgenalt von Arzneisubstanzen, Pharm. Act. Helv. 25, 73 (1950)

28) E. SOOS, Die Herstellung von Augenarzneien, Pharm. Zeitg. 108, 701 (1963)

29) Deutsches Arzneibuch, 6. Ausgabe, Nachtrag der Deutschen Demokratischen Republik, 1954

30) Pharmacopoea Japonica, Ed. 6, 1951

31) Pharmacopoea Svecica, Ed. IX, 1946

32) State Pharmacopoeia of the Union of Soviet Socialist Republics, Ninth Edition, (engl. Ausgabe) 1961

33) Pharmacopoea Norvegica, Ed. 5, 1939

34) Pharmacopoea Helvetica, Editio quinta, Supplementum secundum, 1955

35) Pharmacopoea Austriaca, 9. Ausgabe, 1960

36) The British Pharmacopoeia 1958

37) Farmacopoea oficial Española, Ed. 9, 1954

38) F. GSTIRNER, Grundstoffe und Verfahren der Arzneizubereitung, S. 248, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1960

39) F. KONRICH-L. STUTZ, Die bakterielle Keimtötung durch Wärme, S. 142, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1963

40) G. SCHWENKER u. H. VOGT, Einige Untersuchungen zum Verhalten von Salbengrundstoffen bei einer Sterilisation durch ionisierende Strahlen, Pharm. Zeitg. 106, 1360 (1961)

41) G. SCHWENKER u. H. VOGT, Das Verhalten von Vaselinen und Paraffinölen bei einer Sterilisation durch ionisierende Strahlen, Pharm. Zeitg. 109, 474 (1964)

42) K. STEIGER-TRIPPI, Die antimikrobielle Behandlung nach klassischen und neueren Methoden, Pharm. Zeitg. 108, 649 (1963)

43) TH. SABALITSCHKA, Nipagin M, seit kurzem Konservierungsmittel und Arzneistoff des Menschen, seit langem Antibioticum des Tieres, Pharm. Zeitg. 108, 1723 (1963)

44) Pharmacopée Belge IV, 1930

45) Pharmacopoea Jugoslavica, Ed. secunda, 1951

46) Pharmacopoea Bohemoslovenica, Ed. secunda, 1954

47) Pharmacopoea Danica, Ed. IX, 1948

48) A. JERMSTAD u. A. B. SVENDSEN, Über die Sterilisation von Adeps Lanae, Pharm. Act. Helv. 22, 608 (1947)

49) CL. FRANZKE, Über das Verhalten von fetten Ölen beim Sterilisieren, Dtsch. Apotheker-Ztg. 97, 465 (1957)

50) K. THOMA, Wertminderung von Arzneistoffen durch anorganische Gelbildner, Pharm. Zeitg. 106, 1360 (1961)

51) Pharmacopoea Helvetica, Ed. quinta, Suppl. sec, S. 145, 1955

52) Pharamacopoea Austriaca, 9. Ausgabe, S. 124, 1960

53) BERGEY'S Manual of Determinativ Bakteriology, Seventh Edition, S. 465 u. S. 337, The Williams & Wilkins Company, Baltimore, 1957

54) K. HEICKEN, Über die Aethylenoxydsterilisation, Bundesgesundheitsblatt 5, 106 (1962)

55) I. ELLÖ u. E. POSGAY, Beiträge zur Bestimmung des Wassergehaltes von Salbengrundlagen, Die Pharmazie 17, 405 (1962)

56) E. HAILER u. K. HEICKEN, Prüfung von Laboratoriumsgeräten für die Wasserdampf- und Heißluftsterilisation, Ztbl. f. Bakt. Orig. 114, 376 (1929)

57) F. KONRICH-L.STUTZ, Die bakterielle Keimtötung durch Wärme, S. 27, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1963

58) F. KONRICH-L.STUTZ, Die bakterielle Keimtötung durch Wärme, S. 49, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1963

59) G. F. KITCHEN u. E. W. CLARK, Untersuchung über Ursprung und Bedeutung der Peroxydzahlen von Adeps Lanae anhydricus, Dtsch. Apotheker-Ztg. 101, 1644 (1961)

60) F. NEUWALD u. K.-E. FETTING, Dünnschichtchromatographischer Nachweis von Oxydationsprodukten des Cholesterols, Pharm. Zeitg. 108, 1490 (1963)

61) B. SCHMITZ, Zur Analytik der Salbengrundstoffe und Salben, Pharm. Zeitg. 108, 1739 (1963)

62) R. DOLDER, Augensalbe-Ampullen - Entwicklung einer Arzneiform, Pharm. Zeitg. 108, 1185 (1963)

L e b e n s l a u f

Am 23. Juli 1934 wurde ich als dritter Sohn des Fabrikdirektors Walter Pferdekämper und der Sprachlehrerin Charlotte Pferdekämper, geb. Göricke, in Weida/Thüringen geboren. Bis zum Jahre 1950 besuchte ich die Volks- und Oberschule (die spätere Einheitsschule) in Weida. Anschließend wurde ich von der Käthe-Kollwitz-Schule in Berlin NO 55 aufgenommen und bestand 1953 die Reifeprüfung.

Danach arbeitete ich einige Monate in einer Kokerei bei Aachen und nahm im Frühjahr 1954 mit Erfolg an einem Colloquium zur Anerkennung meines Reifezeugnisses für die Bundesrepublik teil. Im April 1954 trat ich als Praktikant in die Kieler Mohrenapotheke ein. Im Oktober 1955 legte ich an der Humboldt-Schule zu Kiel eine Ergänzungsprüfung im Lateinischen ab, im März 1956 bestand ich die pharmazeutische Vorprüfung. Das im Sommersemester 1956 an der Technischen Hochschule Braunschweig begonnene Pharmaziestudium mußte ich im WS 57/58 wegen eines Gallenleidens mehrere Wochen lang unterbrechen. Im Sommersemester 1958 setzte ich es an der Freien Universität Berlin fort und bestand im Mai 1960 die pharmazeutische Prüfung.

Hiernach war ich in der Berliner Bärenapotheke beschäftigt und begann im Dezember 1960 mit der vorliegenden Promotionsarbeit bei Herrn Professor Dr. med. Henneberg im Robert Koch-Institut. Während dieser Zeit habe ich an Vorlesungen der medizinischen Mikrobiologie, Hygiene und Virologie und an einem bakteriologisch-serologischen Kurs für Mediziner und Zahnmediziner teilgenommen.